

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505747

(P2004-505747A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 L 27/00

A 6 1 F 2/28

F I

A 6 1 L 27/00

A 6 1 F 2/28

テマコード (参考)

4 C 0 8 1

4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2002-520871 (P2002-520871)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月13日 (2001.8.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月24日 (2003.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/CH2001/000494
 (87) 国際公開番号 W02002/015950
 (87) 国際公開日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CH00/00443
 (32) 優先日 平成12年8月22日 (2000.8.22)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

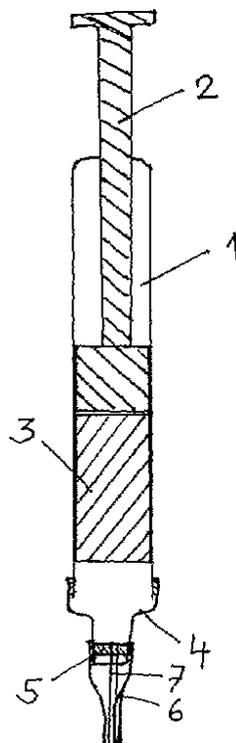
(71) 出願人 591073555
 ジンテーズ アクチエンゲゼルシャフト
 クール
 SYNTHES AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス国、ツェーハー-7002 クール
 、グラーベンシュトラッセ 15
 (74) 代理人 100086287
 弁理士 伊東 哲也
 (72) 発明者 シュトル ティーレイ
 スイス国、ツェーハー-2572 ズツ
 エ、ゾンマット 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨代用材料

(57) 【要約】

この骨代用材料の製造方法は、生体適合性で開放気孔型基材(3)が真空中に曝され、骨誘導物質および/または骨形成物質が流動性態様で、基材(3)の細孔内に発生される真空によってこれらの細孔内に吸い込まれることにある。こうして、多孔性基材(3)中に新たに成長する体細胞用の網状構造として役立つ骨誘導物質および/または骨形成物質を生体適合基材(3)の細孔のなかに含有した骨代用材料を製造することが可能となる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨誘導物質および/または骨形成物質を含む骨代用材料を製造するための方法において、
 A) 生体適合性で開放気孔型基材(3)の細孔が真空に曝され、
 B) 骨誘導物質および/または骨形成物質が流動性態様で、基材(3)の細孔内に発生される真空によってこれらの細孔に吸い込まれることを特徴とする方法。

【請求項 2】

骨形成物質が流動性態様の体細胞の形で存在し、該体細胞が、a) 自己骨髄、b) 自己骨髄からなる分離された濃縮細胞、c) 培養された自己幹細胞、d) 分化した自己幹細胞、またはe) 間葉細胞の群から選択されることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

骨誘導物質が生体適合液中、好ましくは水性溶液中に含まれていることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

骨形成物質が生体適合溶液中、好ましくは水性溶液中に懸濁していることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

流動性態様の体細胞が、流動性態様にあるA) 血液、B) 血液成分、C) 骨髄、またはD) 骨細胞の群から選択されることを特徴とする、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

体細胞が自己由来性のものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 7】

骨誘導物質が、以下の群：

- a) 合成成長因子；
- b) 組替え成長因子、好ましくは 成長因子 (T G F -) または F G F - 2 (線維芽細胞成長因子) ；
- c) 天然または合成ペプチド；
- d) 血小板由来成長因子 (P D F G) ；
- e) インスリン様成長因子 (I G F) ；
- f) 血液凝固の最終生成物としてのフィブリン；または
- g) 合成フィブリン

30

から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

中空シリンダ(1)とピストン(2)とを備えた注射器の中で本方法が実施され、流動性態様の骨誘導物質および/または骨形成物質が該注射器で吸い込まれ、該注射器の中空シリンダ(1)内に収容された基材(3)の細孔を通して吸い込まれることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載された方法を実施するための装置において、該装置が中空シリンダ(1)とピストン(2)とを備えた注射器からなり、中空シリンダ(1)内に生体適合性で開放気孔型基材(3)が収容されており、この基材が中空シリンダ(1)を少なくとも部分的に密封し、注射器によって吸い込まれた骨誘導物質および/または骨形成物質が流動性態様で基材(3)内を流れねばならないことを特徴とする装置。

40

【請求項 10】

注射器が、中空シリンダ(1)の前端に固着可能な頭部(4)と膜(5)とを有し、注射器によって吸い込まれた骨誘導物質および/または骨形成物質が流動性態様で、膜(5)の閉鎖とピストン(2)の引き戻し後に、真空によって基材(3)の細孔内を流れねばならないことを特徴とする、請求項 9 記載の装置。

【請求項 11】

50

生体適合性で開放気孔型基材(3)からなる骨代用材料において、血液に基づかない体細胞および/または骨誘導物質が基材(3)の細孔の少なくとも一部に充填してあることを特徴とする骨代用材料。

【請求項12】

請求項1～9のいずれか1項に記載された方法で製造された骨代用材料。

【請求項13】

基材(3)が少なくとも部分的に、生体再吸収性材料、好ましくはヒドロキシアパタイトまたは燐酸三カルシウムからなることを特徴とする、請求項11または12記載の骨代用材料。

【請求項14】

基材(3)の気孔率が少なくとも25%、好ましくは少なくとも35%であることを特徴とする、請求項11～13のいずれか1項記載の骨代用材料。

【請求項15】

50%以上の細孔が200～500ミクロンの範囲の細孔径を有することを特徴とする、請求項11～14のいずれか1項記載の骨代用材料。

【請求項16】

個々の細孔の間の結合部が10～300ミクロン、好ましくは200～400ミクロンの範囲の細孔径を有することを特徴とする、請求項11～15のいずれか1項記載の骨代用材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、請求項1の前文に記載された骨代用材料を製造するための方法、請求項10の前文に記載されたこの方法を実施するための装置、請求項11の前文に記載された骨代用材料に関する。

【0002】

(背景技術)

住友セメント株式会社の日本国特許出願公開公報昭和60-142857号により、水、塩化ナトリウム水溶液、血液および人工血漿を含むことのできるヒドロキシアパタイト多孔質基材が公知である。この文書では、開放気孔型基材であるか否かが不明なままである。

【0003】

PCT/EP99/00684により、生体適合性かつ骨補填性の骨代用材料が公知である。骨補填は、生体固有材料の表面での骨芽細胞の成長、中間層のない骨生成、または持ち込まれ、骨成長下に変化を受けない異物材料の成長と定義される。

【0004】

これらの公知材料では欠点として骨誘導が欠如している。骨誘導とは、基材の組織分布中への基本的に非生理的な介入のことである。骨誘導は、骨組織を含まない骨領域内への、ここでの関連では生体材料の開放気孔構造への、骨成長の導入と刺激を意味する。

【0005】

ここで本発明は救済策を提供せんとするものである。本発明の課題は、特に改良された骨誘導性を有する骨代用材料を製造するための簡単で確実な方法を提供することである。他の課題は、改良された骨代用材料を提供することである。

【0006】

(発明の開示)

本発明はこの課題を、請求項1の特徴を有する方法で解決する。こうして達成可能となる利点として、生体適合性の基材の細孔の中にある体細胞(例えば血液もしくはそのなかに含まれたフィブリン)は多孔性基材中に新たに成長すべき体細胞用の網状構造を形成する。さらに、血液を使用すると多孔性基材中への骨細胞の成長は血小板内に存在する成長因子によってなお促進される。

10

20

30

40

50

【0007】

本発明による方法の利点は、細孔系の毛細管作用によってこの細孔系を満たすために多孔性基材が体細胞の懸濁液（例えば血液）中に単純に浸されるのではなく、相互に結合された細孔内に真空が積極的に発生され、この真空によって骨誘導物質および/または骨形成物質を流動状態で（例えば血液の形でまたは水性懸濁液の形で）均質化してかつ多孔性基材の最も内側にまで吸い込むことができることにある。

【0008】

本発明によって達成される利点は実質的に、本発明により製造される骨代用材料のおかげでその開放気孔構造が欠損部内に移植時に好適な体細胞、例えば血液、血液成分（または骨形成を促進する成長因子）、骨髄または骨細胞で（すべてがこの目的に適した流動性態様で）満たされ、骨誘導特性を有することに見ることができる。構造内部の凝血塊は、骨折治癒におけると同様に、顆粒状、低線維質で、細胞および血管の豊富な結合組織、すなわち肉芽組織、内に一層良好に組織化する。その中をさまざまな細胞が遊動し、軟骨基質を構成し始める。この過程は、肉芽組織全体が軟骨によって取り替えられ、のちに石灰化するまで進展する。本発明で達成されるこれらの利点なしでは、空気を充填されただけの細孔によって、この生物学的過程全体は減速されまたは不可能とされるであろう。

10

【0009】

それ自体既に流動性である血液または血液成分（または骨形成を促進する成長因子）の代りに、体細胞は生体適合液、好ましくは水性溶液中に懸濁させて開放気孔型基材の細孔に吸い込ませることもできる。

20

【0010】

好ましい1方法では体細胞が、自己骨髄、自己骨髄からなる分離された濃縮細胞、培養された自己幹細胞、分化した自己幹細胞、または間葉細胞の群から選択されている。末梢血の細胞の前駆細胞（前駆物質）は未熟な造血細胞、いわゆる幹細胞によって絶えず複製される。有利には体細胞は自己由来性のものである。すなわち、体細胞の提供者と受容者が同じ個人であることである。

【0011】

本発明の好ましい実施形態において、流動性態様の体細胞に、骨成長を促進する物質、例えば：

30

- a) 合成成長因子；
 - b) 組替え成長因子、好ましくは成長因子（TGF- β ）またはFGF-2（線維芽細胞成長因子）；
 - c) 天然または合成ペプチド；
 - d) 血小板由来成長因子（PDGF）；
 - e) インスリン様成長因子（IGF）；
 - f) 血液凝固の最終生成物としてのフィブリン；または
 - g) 合成フィブリン
- 等が混和してある。

【0012】

本発明方法で使用される開放気孔型基材は好ましくは生体再吸収性材料、好ましくはヒドロキシアパタイトまたは燐酸三カルシウムからなる。この基材の気孔率は望ましくは少なくとも25%、好ましくは少なくとも35%である。50%以上の細孔は望ましくは200~500ミクロンの範囲の細孔径を有すべきであろう。個々の細孔の間の結合部は望ましくは10~300ミクロン、好ましくは200~400ミクロンの範囲の細孔径を有すべきであろう。

40

【0013】

（発明を実施するための最良の形態）

以下、実施例に基づいて本発明と本発明の諸構成がなお詳しく説明される。

図1に示す注射器は本発明による骨代用材料を製造するのに役立ち、中空シリンダ1とこの中空シリンダ内に移動可能に配置されるピストン2と中空シリンダ1の前端に螺着可能

50

な頭部 4 とからなる。この頭部 4 が膜 5 を有し、この膜はアダプタ 6 によって採血用穿通針 7 で穿通される。アダプタ 6 を頭部 4 に装着時、注射器に対する標準カニューレ系（例えばルエル系 - 注射針、カテーテル、蝶、等）の適合が可能である。中空シリンダ 1 内に收容された生体適合性で開放気孔型基材 3 が注射器の前部内で中空シリンダ 1 を密封し、注射器によって吸い込まれた患者血液または血液成分は基材 3 内を流れねばならない。基材 3 は生体再吸収性材料、好ましくはヒドロキシアパタイトまたは燐酸三カルシウムからなる。採血後、アダプタ 6 が除去され、こうして頭部 4 の膜 5 は再度密封され、注射器の中空シリンダ 1 の内容物は再び気密に閉鎖されている。ピストン 2 をさらに引き戻すとき注射器の中空シリンダ 1 内に発生する真空によって血液は基材 3 全体を貫流し、その中心にまで達し、その中に含まれた空気を押し除ける。

10

【 0 0 1 4 】

基材 3 に血液または血液成分を（またはその他の体細胞を流動状態で）含浸させた後、頭部 4 は注射器から脱離することができ、含浸した基材 3 はピストン 2 によって中空シリンダ 1 から突き出すことができる。基材 3 はいまや - 場合によってはその外側形状の適合を行った後 - 、含浸に必要な血液もしくは他の体細胞を取り出された患者の骨に予め設けられた穴または骨欠損部に挿入することができる。基材 3 の開放気孔性と細孔系内にある自己血液（または血液成分またはその他の体細胞）とによって基材 3 中への体細胞の成長が著しく促進される。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 本発明による骨代用材料を製造するための注射器の断面図である。

20

【国際公開パンフレット】

(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
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/15950 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61L 27/12 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von CA, US): SYNTHES AG CHUR [CH/CH]; Grabenstrasse 15, CH-7002 Chur (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH01/00494 (71) Anmelder (nur für CA): SYNTHES (U.S.A.) [US/US]; 1690 Russell Road, P.O. Box 1766, Paoli, PA 19301-1222 (US).

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 2001 (13.08.2001) (71) Anmelder (nur für CA): SYNTHES (U.S.A.) [US/US]; 1690 Russell Road, P.O. Box 1766, Paoli, PA 19301-1222 (US).

(25) Einreichungssprache: Deutsch (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STOLL, Thierry [CH/CH]; Sonnmatt 1, CH-2572 Sutz (CH).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: LUSUARDI, Werther, Dr. Lusuardi AG, Kreuzbühlstrasse 8, CH-8008 Zürich (CH).

(30) Angaben zur Priorität: PCT/CH00/00443 22. August 2000 (22.08.2000) CH

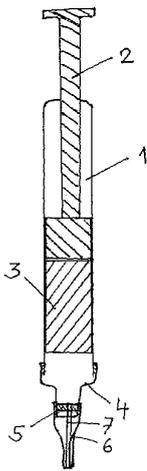
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BONE-REGENERATION MATERIAL

(54) Bezeichnung: KNOCHENERSATZMATERIAL



WO 02/15950 A1



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a bone-regeneration material. According to said method, a bio-compatible, open-pored body (3) is exposed to a vacuum and osteoinductive and/or osteogenic substances in a free-flowing form are absorbed into the pores of the body (3), by means of the vacuum generated therein. It is thus possible to produce a bone-regeneration material, which contains osteoinductive and/or osteogenic substances in the pores of the bio-compatible body (3), said substances acting as a network structure for new somatic cells that are to grow into the porous body (3).

(57) Zusammenfassung: Das Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatzmaterials besteht darin, dass ein biokompatibler, offenporiger Körper (3) einem Vakuum ausgesetzt wird und osteoinduktive und/oder osteogene Substanzen in fließfähiger Form mittels des in den Poren des Körpers (3) erzeugten Vakuums in diese Poren aufgesaugt werden. Damit ist es möglich, ein Knochenersatzmaterial herzustellen, welches in den Poren des biokompatiblen Körpers (3) osteoinduktive und/oder osteogene Substanzen enthält, welche als Netzwerkstruktur für neue in den porösen Körper (3) einzuwachsende Körperzellen dient.

WO 02/15950 A1



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,

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.

WO 02/15950

PCT/CH01/00494

1

Knochenersatzmaterial

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatzmaterials gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1, eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 10, sowie ein Knochenersatzmaterial gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 11.

Aus der japanischen Patentanmeldung Nr. 60 142857 der SUMITOMO CEMENT CO. ist ein poröser Hydroxyapatit-Körper bekannt, welcher Wasser, wässrige Natriumchloridlösung, Blut und künstliches Blutplasma enthalten kann. Unklar bleibt bei diesem Dokument, ob es sich um einen offenporigen Körper handelt.

Aus der PCT/EP99/00684 sind Knochenersatzmaterialien bekannt, welche biokompatibel und osteokonduktiv sind. Die Osteokonduktion wird definiert als Wachstum von Osteoblasten und zwischenschichtfreie Knochenneubildung an der Oberfläche körpereigenen Materials oder von eingebrachten Fremdmaterialien, ohne dass diese unter dem Knochenanwuchs eine Veränderung erfahren.

Nachteilig bei diesen bekannten Materialien ist die fehlende Osteoinduktion. Unter Osteoinduktion versteht man einen im Prinzip unphysiologischen Eingriff in die Gewebeverteilung des Körpers. Osteoinduktion bedeutet Einleiten und Stimulieren von Knochenwachstum in einen Gewebebezirk, der kein Knochengewebe enthält, in diesem Zusammenhang die offenporige Struktur eines Biomaterials.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Der Erfindung liegt das Problem zugrunde, ein einfaches und zuverlässiges Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatzmaterial, insbesondere mit einer verbesserten Osteoinduktivität, zu schaffen. Eine weitere Aufgabe liegt in der Schaffung eines verbesserten Knochenersatzmaterials.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit einem Verfahren, welches die Merkmale des Anspruchs 1 aufweist.

Damit ist der Vorteil erzielbar, dass die in den Poren des biokompatiblen Körpers befindlichen Körperzellen (z.B. Blut, bzw. das darin enthaltene Fibrin) eine Netzstruktur für die in den porösen Körper neu einzuwachsenden Körperzellen bildet. Bei Verwendung von Blut wird das

WO 02/15950

PCT/CH01/00494

2

Einwachsen der Knochenzellen in den porösen Körper zudem noch durch die in den Blutplättchen vorhandenen Wachstumsfaktoren gefördert.

Ein Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass der poröse Körper nicht einfach in eine Suspension von Körperzellen (z.B. Blut) eingetaucht wird, um durch die Kapillarwirkung des Porensystems dieses zu füllen, sondern aktiv ein Vakuum in den untereinander verbundenen Poren erzeugt wird, mittels dessen osteoinduktive und/oder osteogene Substanzen in fließfähigem Zustand (z.B. in Form von Blut oder in Form einer wässrigen Suspension) homogen und bis ins Innerste des porösen Körpers eingesaugt werden können.

Die durch die Erfindung erreichten Vorteile sind im wesentlichen darin zu sehen, dass dank des erfindungsgemäss hergestellten Knochenersatzmaterials, dessen offenporige Struktur bei der Implantation in einen Defekt mit geeigneten Körperzellen, z.B. : Blut, Blutbestandteilen (oder knochenbildungsfördernde Wachstumsfaktoren), Knochenmark oder Knochenzellen (alle in für diesen Zweck geeigneter, fließfähiger Form) gefüllt ist und osteoinduktive Eigenschaften besitzt. Das Blutgerinnsel im Innern der Struktur organisiert sich besser, ähnlich wie bei einer Frakturheilung, in ein körniges, faserarmes, zell- und gefässreiches Bindegewebe: das Granulationsgewebe. Darin wandern diverse Zellen und beginnen mit dem Aufbau einer knorpeligen Matrix. Dieser Prozess schreitet fort, bis das ganze Granulationsgewebe durch Knorpel ersetzt ist und später kalzifiziert. Ohne diese mit der Erfindung erreichten Vorteile würde dieser ganze biologische Prozess durch die nur mit Luft gefüllten Poren verlangsamt oder verunmöglicht werden.

Statt Blut oder Blutbestandteilen (oder knochenbildungsfördernde Wachstumsfaktoren), welche an sich schon fließfähig sind, können Körperzellen auch in einer körperverträglichen Flüssigkeit, vorzugsweise in einer wässrigen Lösung suspendiert werden, um sie in die Poren des offenporigen Körper aufzusaugen.

Bei einem bevorzugten Verfahren sind die Körperzellen aus den Gruppen: autologes Knochenmark, separierte konzentrierte Zellen aus autologem Knochenmark, kultivierte autologe Stammzellen, differenzierte autologe Stammzellen oder mesenchymale Zellen ausgewählt. Die Vorläuferzellen (Präkursoren) der Zellen des peripheren Blutes werden ständig von unreifen hämatopoetischen Zellen, den sogenannten Stammzellen, nachgebildet. Vorteilhafterweise sind die Körperzellen autologer Natur. d.h. Spender und Empfänger der Körperzellen ist das gleiche Individuum.

WO 02/15950

PCT/CH01/00494

3

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind den Körperzellen in fließfähiger Form das Knochenwachstum fördernde Stoffe beigemischt, wie z.B.:

- a) synthetische Wachstumsfaktoren;
- b) rekombinante Wachstumsfaktoren, vorzugsweise β -Wachstumsfaktor (TGF- β) oder FGF-2 (Fibroblast Growth Factor);
- c) natürliche oder synthetische Peptide;
- d) blutplättchenabgeleiteter Wachstumsfaktor (PDGF);
- e) insulinartiger Wachstumsfaktor (IGF);
- f) Fibrin als Endprodukt der Blutgerinnung; oder
- g) synthetisches Fibrin

Der für das erfindungsgemässe Verfahren verwendete, offenporige Körper besteht vorzugsweise aus einem bioresorbierbaren Material, vorzugsweise aus Hydroxylapatit oder Tricalciumphosphat. Die Porosität dieses Körpers beträgt zweckmässigerweise mindestens 25%, vorzugsweise mindestens 35%. Über 50% der Poren sollten zweckmässigerweise einen Durchmesser im Bereich von 200 bis 500 Mikron aufweisen. Die Verbindungen zwischen den einzelnen Poren sollten zweckmässigerweise einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 300 Mikron, vorzugsweise von 200 bis 400 Mikron aufweisen.

Die Erfindung und Weiterbildungen der Erfindung werden im folgenden anhand eines Ausführungsbeispiels noch näher erläutert.

Es zeigt:

Fig.1 einen Schnitt durch eine Spritze zur Herstellung des erfindungsgemässen Knochenersatzmaterials.

Die in Fig. 1 dargestellte Spritze dient zur Herstellung des erfindungsgemässen Knochenersatzmaterials. Sie besteht aus einem Hohlzylinder 1, einem im Hohlzylinder beweglich angeordneten Kolben 2 und einem am vorderen Ende des Hohlzylinders 1 abschraubbaren Kopfteil 4. Dieser Kopfteil 4 besitzt eine Membran 5, welche mittels eines Adapters 6 mit Durchstechnadel 7 für die Blutentnahme durchgestochen wird. Beim Einsatz des Adapters 6 auf dem Kopfteil 4 wird die Adaptation eines Standard-Kanülensystem (z.B. Luer-System – Injektionsnadel, Katheter, Butterfly etc.) auf die Spritze möglich. Im Hohlzylinder 1 ist ein biokompatibler, offenporiger Körper 3 untergebracht, der den Hohlzylinder 1 im vorderen Abschnitt der Spritze abdichtet, so dass von der Spritze aufgesogenes Blut oder Blutbestandteile eines Patienten durch den Körper 3 fliessen müssen. Der Körper 3 besteht aus

WO 02/15950

PCT/CH01/00494

4

einem bioresorbierbaren Material, vorzugsweise aus Hydroxylapatit oder Tricalciumphosphat. Nach der Blutentnahme wird der Adapter 6 entfernt, somit ist die Membran 5 des Kopfteils 4 erneut dicht und der Inhalt des Hohlzylinders 1 der Spritze ist wieder luftdicht verschlossen. Durch das beim weiteren Zurückziehen des Kolbens 2 im Hohlzylinder 1 der Spritze entstehende Vakuum, durchströmt das Blut den gesamten Körper 3, dringt bis in dessen Zentrum und verdrängt die darin enthaltene Luft.

Nach erfolgter Imprägnierung des Körpers 3 mit Blut oder Blutbestandteilen (oder anderen Körperzellen in fließfähigem Zustand) kann der Kopfteil 4 von der Spritze abgeschraubt werden, so dass der imprägnierte Körper 3 mittels des Kolbens 2 aus dem Hohlzylinder 1 gestossen werden kann. Der Körper 3 kann nun – gegebenenfalls nach erfolgter Anpassung seiner äusseren Form – in eine im Knochen des Patienten, dem das zur Imprägnierung benötigte Blut, bzw. anderen Körperzellen entnommen wurde, vorbereitete Bohrung oder in einen Knochendefekt eingesetzt werden. Durch die Offenporigkeit des Körpers 3 und das im Porensystem befindliche autologe Blut (oder Blutbestandteilen oder anderen Körperzellen) wird das Einwachsen von Körperzellen in den Körper 3 stark begünstigt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatzmaterials, dadurch gekennzeichnet, dass ein biokompatibler, offenporiger Körper (3) einem Vakuum ausgesetzt wird und osteoinduktive und/oder osteogene Substanzen in fließfähiger Form mittels des in den Poren des Körpers (3) erzeugten Vakuums in diese Poren aufgesaugt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die osteoinduktiven Substanzen in einer körperverträglichen Flüssigkeit, vorzugsweise in einer wässrigen Lösung enthalten sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die osteogenen Substanzen in einer körperverträglichen Lösung, vorzugsweise in einer wässrigen Lösung suspendiert sind.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die osteogenen Substanzen in Form von Körperzellen in fließfähiger Form vorliegen.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Körperzellen in fließfähiger Form aus den Gruppen: A) Blut, B) Blutbestandteile, C) Knochenmark oder D) Knochenzellen in fließfähiger Form ausgewählt sind.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Körperzellen aus den Gruppen: a) autologes Knochenmark, b) separierte konzentrierte Zellen aus autologem Knochenmark, c) kultivierte autologe Stammzellen, d) differenzierte autologe Stammzellen oder e) mesenchymale Zellen ausgewählt sind.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Körperzellen autologer Natur sind.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die osteoinduktiven Substanzen aus folgender Gruppe ausgewählt sind:
 - a) synthetische Wachstumsfaktoren;
 - b) rekombinante Wachstumsfaktoren, vorzugsweise β -Wachstumsfaktor (TGF- β) oder FGF-2 (Fibroblast Growth Factor);

WO 02/15950

PCT/CH01/00494

6

- c) natürliche oder synthetische Peptide;
 - d) blutplättchenabgeleiteter Wachstumsfaktor (PDFG);
 - e) insulinartiger Wachstumsfaktor (IGF);
 - f) Fibrin als Endprodukt der Blutgerinnung; oder
 - g) synthetisches Fibrin
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es in einer Spritze mit Hohlzylinder (1) und Kolben (2) durchgeführt wird, wobei die osteoinduktiven und/oder osteogenen Substanzen in fließfähiger Form mit der Spritze aufgesogen und durch den im Hohlzylinder (1) der Spritze untergebrachten Körper (3) hindurchgesogen werden.
10. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einer Spritze mit Hohlzylinder (1) und Kolben (2) besteht, wobei im Hohlzylinder (1) ein biokompatibler, offenporiger Körper (3) untergebracht ist, der den Hohlzylinder (1) mindestens abschnittsweise abdichtet, so dass von der Spritze aufgesogene osteoinduktive und/oder osteogene Substanzen in fließfähiger Form durch den Körper (3) fließen müssen.
11. Knochenersatzmaterial bestehend aus einem biokompatiblen, offenporigen Körper (3), dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil der Poren des Körpers (3) mit nicht auf Blut basierenden Körperzellen und/oder osteoinduktiven Substanzen gefüllt ist.
12. Knochenersatzmaterial hergestellt nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9.
13. Knochenersatzmaterial nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Körper (3) mindestens teilweise aus einem bioresorbierbaren Material, vorzugsweise aus Hydroxylapatit oder Tricalciumphosphat besteht.
14. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Porosität des Körpers (3) mindestens 25%, vorzugsweise mindestens 35% beträgt.
15. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass über 50% der Poren einen Durchmesser im Bereich von 200 bis 500 Mikron aufweisen.

WO 02/15950

PCT/CH01/00494

7

16. Knochenersatzmaterial nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung zwischen den einzelnen Poren einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 300 Mikron, vorzugsweise von 200 bis 400 Mikron aufweisen.

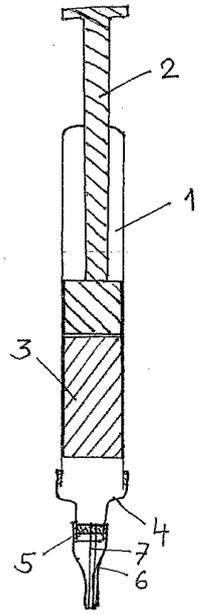


Fig. 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/CH 01/00494
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/12		
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 A61F		
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	US 5 876 452 A (ATHANASIOU KYRIACOS A ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) column 10, line 4-17, 47-49 column 11, line 9-14 column 13, line 26 -column 14, line 29	11-16
A	EP 0 739 631 A (GENDLER EL) 30 October 1996 (1996-10-30) column 3, line 11-22, 41-51 column 6, line 8-12, 27-48	1-13
A	US 6 027 742 A (REY CHRISTIAN ET AL) 22 February 2000 (2000-02-22) column 1, line 22-28 column 9, line 15-26 column 11, line 57 -column 12, line 3 -/-	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
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.		
S document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 2001		Date of mailing of the international search report 05/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5816 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, TX: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Böhm, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/CH 01/00494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 470 393 A (THERA GES FUER PATENTE) 12 February 1992 (1992-02-12) column 1, line 1-18,50-58 figure -----	1-10
A	DE 38 34 944 A (ARS JAPAN KK) 26 April 1990 (1990-04-26) column 3, line 7-20 -----	1-4
A	US 5 755 787 A (CAMPRASSE GEORGES ET AL) 26 May 1998 (1998-05-26) column 1, line 6-14,44-50 column 2, line 18-22,47-56 -----	I

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (May 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/JP 01/00494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5876452	A	02-03-1999	US 6013853 A	11-01-2000
			US 5607474 A	04-03-1997
			AU 3619293 A	03-09-1993
			CA 2117379 A1	19-08-1993
			DE 69307299 D1	20-02-1997
			EP 0625891 A1	30-11-1994
			HK 71597 A	06-06-1997
			JP 7503869 T	27-04-1995
			WO 9315694 A1	19-08-1993
EP 0739631	A	30-10-1996	US 5904716 A	18-05-1999
			EP 0739631 A2	30-10-1996
US 6027742	A	22-02-2000	US 6214368 B1	10-04-2001
			US 5676976 A	14-10-1997
			AU 4674697 A	11-05-1998
			EP 0936929 A2	25-08-1999
			JP 2001502215 T	20-02-2001
			WO 9816268 A2	23-04-1998
			US 6139578 A	31-10-2000
			US 6277151 B1	21-08-2001
			US 6287341 B1	11-09-2001
			US 6117456 A	12-09-2000
			US 6132463 A	17-10-2000
			AU 711326 B2	14-10-1999
			AU 5865996 A	29-11-1996
			BR 9608409 A	17-08-1999
			CA 2220306 A1	21-11-1996
			CN 1184454 A	10-06-1998
			CZ 9703626 A3	13-05-1998
			EP 0825963 A1	04-03-1998
			FI 974210 A	09-01-1998
			HU 9901130 A2	28-04-2001
			JP 11511722 T	12-10-1999
			NO 975247 A	09-01-1998
			NZ 308816 A	29-09-1999
			PL 323448 A1	30-03-1998
			TR 9701392 T2	21-07-1998
			WO 9636562 A1	21-11-1996
			US 5650176 A	22-07-1997
US 5683461 A	04-11-1997			
EP 0470393	A	12-02-1992	DE 9011685 U1	12-12-1991
			AT 112969 T	15-11-1994
			DE 59103270 D1	24-11-1994
			EP 0470393 A1	12-02-1992
			JP 4244164 A	01-09-1992
US 5181918 A	26-01-1993			
DE 3834944	A	26-04-1990	DE 3834944 A1	26-04-1990
			CH 678272 A5	30-08-1991
			US 5164186 A	17-11-1992
US 5755787	A	26-05-1998	FR 2706308 A1	23-12-1994
			AT 188127 T	15-01-2000
			AU 6002894 A	29-08-1994
			DE 69422387 D1	03-02-2000
			EP 0682533 A1	22-11-1995

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/CH 01/00494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5755787	A	WO 9417838 A1	18-08-1994
		JP 8508655 T	17-09-1996
		PT 682533 T	30-06-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) July 1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/CH 01/00494
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61L27/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der FPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikations Symbole) IPK 7 A61L A61F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt 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	Beitr. Anspruch Nr.
X	US 5 876 452 A (ATHANASIOU KYRIACOS A ET AL) 2. März 1999 (1999-03-02) Spalte 10, Zeile 4-17, 47-49 Spalte 11, Zeile 9-14 Spalte 13, Zeile 26 -Spalte 14, Zeile 29	11-16
A	EP 0 739 631 A (BENDLER EL) 30. Oktober 1996 (1996-10-30) Spalte 3, Zeile 11-22, 41-51 Spalte 6, Zeile 8-12, 27-48	1-13
A	US 6 027 742 A (REY CHRISTIAN ET AL) 22. Februar 2000 (2000-02-22) Spalte 1, Zeile 22-28 Spalte 9, Zeile 15-26 Spalte 11, Zeile 57 -Spalte 12, Zeile 3	1-16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *Q* 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 besprochenen 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 *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
26. November 2001		05/12/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Böhm, I

Formblatt PCT/ISA/210 (Rev. 2) (Juni 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 II
 Internationales Aktenzeichen
 PCT/CH 01/00494

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 0 470 393 A (THERA GES FUER PATENTE) 12. Februar 1992 (1992-02-12) Spalte 1, Zeile 1-18,50-58 Abbildung -----	1-10
A	DE 38 34 944 A (ARS JAPAN KK) 26. April 1990 (1990-04-26) Spalte 3, Zeile 7-20 -----	1-4
A	US 5 755 787 A (CAMPRASSE GEORGES ET AL) 26. Mai 1998 (1998-05-26) Spalte 1, Zeile 6-14,44-50 Spalte 2, Zeile 18-22,47-56 -----	1

Formblatt PCTISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

P.1/CH 01/00494

In Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5876452	A	02-03-1999	US 6013853 A 11-01-2000
			US 5607474 A 04-03-1997
			AU 3619293 A 03-09-1993
			CA 2117379 A1 19-08-1993
			DE 69307299 D1 20-02-1997
			EP 0625891 A1 30-11-1994
			HK 71597 A 06-06-1997
			JP 7503869 T 27-04-1995
			WO 9315694 A1 19-08-1993
EP 0739631	A	30-10-1996	US 5904716 A 18-05-1999
			EP 0739631 A2 30-10-1996
US 6027742	A	22-02-2000	US 6214368 B1 10-04-2001
			US 5676976 A 14-10-1997
			AU 4674697 A 11-05-1998
			EP 0936929 A2 25-08-1999
			JP 2001502215 T 20-02-2001
			WO 9816268 A2 23-04-1998
			US 6139578 A 31-10-2000
			US 6277151 B1 21-08-2001
			US 6287341 B1 11-09-2001
			US 6117456 A 12-09-2000
			US 6132463 A 17-10-2000
			AU 711326 B2 14-10-1999
			AU 5865996 A 29-11-1996
			BR 9608409 A 17-08-1999
			CA 2220306 A1 21-11-1996
			CN 1184454 A 10-06-1998
			CZ 9703626 A3 13-05-1998
			EP 0825963 A1 04-03-1998
			FI 974210 A 09-01-1998
			HU 9901130 A2 28-04-2001
			JP 11511722 T 12-10-1999
			NO 975247 A 09-01-1998
			NZ 308816 A 29-09-1999
PL 323448 A1 30-03-1998			
TR 9701392 T2 21-07-1998			
WO 9636562 A1 21-11-1996			
US 5650176 A 22-07-1997			
US 5683461 A 04-11-1997			
EP 0470393	A	12-02-1992	DE 9011685 U1 12-12-1991
			AT 112969 T 15-11-1994
			DE 59103270 D1 24-11-1994
			EP 0470393 A1 12-02-1992
			JP 4244164 A 01-09-1992
US 5181918 A 26-01-1993			
DE 3834944	A	26-04-1990	DE 3834944 A1 26-04-1990
			CH 678272 A5 30-08-1991
			US 5164186 A 17-11-1992
US 5755787	A	26-05-1998	FR 2706308 A1 23-12-1994
			AT 188127 T 15-01-2000
			AU 6002894 A 29-08-1994
			DE 69422387 D1 03-02-2000
			EP 0682533 A1 22-11-1995

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen
PLI/CH 01/00494

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5755787	A	WO 9417838 A1	18-08-1994
		JP 8508655 T	17-09-1996
		PT 682533 T	30-06-2000

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,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,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C081 AB02 BA12 BA13 CD112 CD18 CD26 CD27 CD28 CD34 CF021
CF031 DA01 DB05 DB06 DC14 EA06
4C097 AA01 BB01 CC05 DD07 DD08 DD14 DD15 FF03 FF05 FF17
MM04