

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. September 2004 (10.09.2004)

PCT

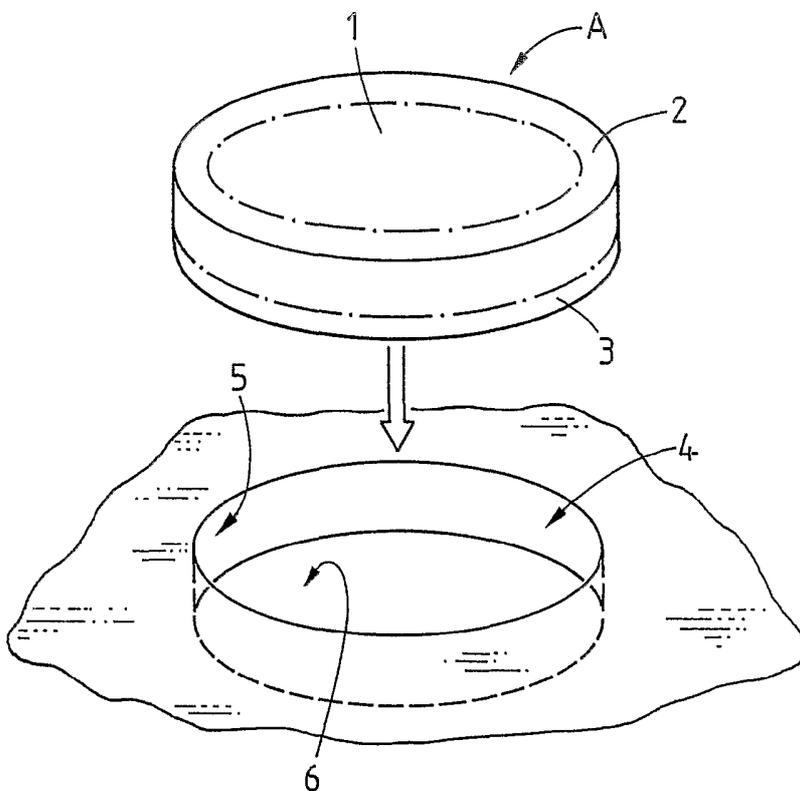
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/075940 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/56, 27/38, A61F 2/30 (30) Angaben zur Priorität: 296/03 26. Februar 2003 (26.02.2003) CH
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000093 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CENTERPULSE BIOLOGICS INC. [US/US]; 12024 Vista Parke Drive, Austin, TX 78726-4050 (US).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Februar 2004 (23.02.2004) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERARDI VILEI, Simona [CH/CH]; Via Aeroporto, CH-6527 Lodrino (CH). BITTMANN, Peter [CH/CH]; Seminarstrasse 46, CH-8057 Zürich (CH). WAGNER, Philipp [CH/CH]; Stationstrasse 34, CH-8105 Regensdorf (CH). FRENZ,
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PREPARATION FOR REPAIRING CARTILAGE TISSUE, ESPECIALLY ARTICULAR CARTILAGE DEFECTS

(54) Bezeichnung: PRÄPARAT ZUR REPARATUR VON KNORPELGEWEBE, INSBESONDERE VON GELENKKNORPEL-DEFEKTEN



(57) Abstract: The invention relates to preparations which are suitable for repairing enchondral or osteochondral defects (4) by means of implantation, said preparations comprising a cartilage element (A) and optionally a bone element (B) which is connected to the cartilage element (A). The cartilage element (A) can already contain cells during the implantation or is populated after the implantation with cells migrating from surrounding tissue. The aim of the invention is to better equip the cartilage element (A) of one such preparation for integration into the surrounding tissue and/or for an easy-to-achieve, primary stability. To this end, said cartilage element is not homogeneously embodied but has different characteristics in a peripheral and/or basal region (2, 3) to those in a central region (3). Said differing characteristics (A) relate to the structure and/or composition of the matrix used and/or to the cells established in the matrix, and are in no way used to prevent the migration of cells into the preparation from the surrounding tissue.

(57) Zusammenfassung: Präparate, die sich zur Reparatur von enchondralen oder osteochondralen Defekten (4) durch Implantation eignen, weisen einen Knorpelteil (A) und gegebenenfalls einen mit dem Knorpelteil (A) verbundenen Knochenteil (B) auf, wobei der Knorpelteil (A) schon bei der Implantation Zellen enthalten kann oder nach der Implantation mit aus umliegendem Gewebe einwandernden Zellen besiedelt werden soll. Um

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/075940 A1



Martin [DE/CH]; Höheweg 12, CH-3110 Muensingen (CH).

(74) **Anwalt: FREI PATENTANWALTSBÜRO;** Postfach 768, CH-8029 Zürich (CH).

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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.

den Knorpelteil (A) eines derartigen Präparates besser für eine Integration in umliegendem Gewebe und/oder besser für eine einfach erreichbare, primäre Stabilität auszurüsten, wird dieser nicht homogen ausgestaltet sondern weist in einem peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3) andere Eigenschaften auf als in einem zentralen Bereich (3). Diese sich innerhalb des Knorpelteils (A) unterscheidenden Eigenschaften beziehen sich auf die Struktur und/oder Zusammensetzung der verwendeten Matrix und/oder auf die in der Matrix angesiedelten Zellen und dient in keinem Falle der Verhinderung der Einwanderung von Zellen aus umliegendem Gewebe in das Präparat.

PRÄPARAT ZUR REPARATUR VON KNORPELGEWEBE, INSBESONDERE VON GELENKKNORPEL-DEFEKTEN

Die Erfindung liegt auf dem Gebiete der Medizinaltechnik und betrifft ein Präparat nach dem Oberbegriff des ersten, unabhängigen Patentanspruchs. Das Präparat dient zur Reparatur von Knorpelgewebe, insbesondere zur Reparatur von Defekten in Gelenkknorpel.

- 5 Es ist bekannt, enchondrale Gelenkknorpeldefekte, das heisst, Gelenkknorpeldefekte, die nur den Knorpel, nicht aber das darunterliegende Knochengewebe betreffen, zu reparieren, indem Zellen mit einem chondrogenen Potential (Chondrozyten, Stammzellen etc.) in Suspension, in einem Gel oder in einer vorteilhafterweise resorbierbaren Matrix in die Defektstelle eingebracht werden. Um die in die
- 10 Defektstelle eingebrachten Materialien unmittelbar nach der Operation und während einer Heilungsphase sicher darin zu halten, wird beispielsweise vorgeschlagen, ein Stück Knochenhaut über die Defektstelle zu nähen. Matrixmaterialien für die Reparatur von enchondralen Defekten sind beispielsweise beschrieben in den Publikationen US-6352558 und WO-99/19005 (Geistlich). Es handelt sich dabei um
- 15 mehrschichtige Membrane auf Kollagenbasis, die auf die Grösse der zu reparierenden Defektstelle geschnitten und in die Defektstelle eingebracht werden. Diese Membrane weisen eine Matrixschicht auf, die insbesondere aus Kollagen II besteht und eine schwammartige Struktur hat, sich also für die Ansiedlung von Chondrozyten oder anderen Zellen mit einem chondrogenen Potential eignet. Ferner

weisen die Membrane eine Barrierschicht auf, die bei der Implantation gegen die subchondrale Knochenplatte gerichtet wird. Diese Barrierschicht besteht insbesondere aus Kollagen I und III und ihre gegenüber der Matrixschicht bedeutend dichtere Struktur soll das Einwandern von Zellen aus dem Knochengewebe in die

5 Reparaturstelle und damit auch deren Vaskularisierung verhindern. Um die genannte Membran in der Defektstelle festzuhalten, wird über diese, wie oben erwähnt, ein Stück Knochenhaut genäht. Es wird auch vorgeschlagen, die Membran beidseitig mit einer Barrierschicht zu versehen, wodurch sie auf der Aussenseite mechanische Eigenschaften erhält, die es erlauben, die Membran selbst im umliegenden

10 Knorpelgewebe festzunähen.

Auch zur Reparatur von osteochondralen Gelenkknorpeldefekten, solchen Defekten also, die nicht nur das Knorpelgewebe sondern auch das unter dem Knorpelgewebe liegende Knochengewebe betreffen, wird die Implantation von vorteilhafterweise resorbierbaren Präparaten vorgeschlagen. Derartige Präparate sind beispielsweise

15 beschrieben in den Publikationen WO-93/15694 und US-5152791. Sie weisen einen Knorpelteil und einen Knochenteil auf, wobei die beiden Teile sich voneinander unterscheiden bezüglich Porosität und/oder bezüglich Material. Die Präparate werden üblicherweise in entsprechend vorbereiteten Öffnungen (Bohrungen) implantiert, wobei die Öffnung einen etwas kleineren Querschnitt aufweist als das Präparat. Der

20 dadurch entstehende, sogenannte Pressfit im mechanisch festeren Knochengewebe und die grössere Tiefe der Verankerung im Vergleich zu in enchondralen Defekten positionierten Präparaten genügen üblicherweise, um das Implantat in der Defektstelle derart festzuhalten, dass es auch bei Belastung des Gelenkes an der Stelle verbleibt.

25 Aus der obigen Beschreibung geht hervor, dass es gemäss dem Stande der Technik mindestens für Implantate für enchondrale Gelenkknorpeldefekte zur Erreichung einer genügenden, primären Stabilität, die ein Verbleiben des Implantates in der

Defektstelle nach der Implantation und während der Heilungsphase gewährleistet, entweder eine Entnahme von Knochenhaut braucht, also eine relativ aufwendige Operation oder dass die Matrix entsprechend verändert werden muss (äussere Barrierschicht), wobei diese Veränderung gegebenenfalls für andere Funktionen
5 nicht vorteilhaft sein kann.

Ferner zeigt es sich, dass zusätzlich zum Problem der primären Stabilität der genannten Implantate auch das Problem der Integration oder Verwachsung des Implantates bzw. des an seiner Stelle während einer Heilungsphase entstehenden Reparaturgewebes im umliegenden Gewebe zu lösen ist. Es zeigt sich, dass die
10 Integration im Knorpelgewebe und in der subchondralen Knochenplatte (bzw. in entsprechendem Reparaturgewebe) in vielen Fällen nicht befriedigend ausfällt.

Das Problem der Integration eines künstlichen Knorpelersatzteiles in vitalem Knorpelgewebe liegt auch vor, wenn an einem Meniskus z.B. ein Teil des inneren Kantenbereichs durch ein Implantat ersetzt wird, welches Implantat mit dem
15 Knorpelgewebe des restlichen Meniskus verwachsen soll.

Die Erfindung stellt sich nun die Aufgabe, ein Präparat zur Reparatur von Defektstellen in Knorpelgewebe, insbesondere zur Reparatur von Gelenkknorpel zu schaffen, welches Präparat gegenüber bekannten Präparaten, die denselben Zweck erfüllen, eine Verbesserung bezüglich Integration und/oder bezüglich primärer
20 Stabilität bringt, wobei beide Verbesserungen nicht mit einer Erhöhung des Operations-Aufwandes verbunden sein sollen. Die Erfindung bezieht sich auf die Reparatur von Knorpelgewebe, wobei das erfindungsgemässe Präparat nur einen Knorpelgewebe ersetzenden Teil (Knorpelteil) aufweist und zur Reparatur von beispielsweise enchondralen Defekten in Gelenken oder Menisken dient oder
25 zusätzlich einen an den Knorpelteil anschliessenden, Knochengewebe ersetzenden

Teil (Knochenteil) aufweist und zur Reparatur von ostrochondralen Defekten in Gelenken dient.

Die gestellte Aufgabe wird gelöst durch das Präparat, wie es in den Patentansprüchen definiert ist.

- 5 Im Unterschied zu entsprechenden Präparaten gemäss dem Stande der Technik ist der Knorpelteil des erfindungsgemässen Präparates nicht homogen, sondern weist in einem peripheren Bereich (nach der Implantation an umliegendem Knorpelgewebe anliegender Bereich) und/oder in einem basalen Bereich (Bereich, der nach der Implantation an der subchondralen Knochenplatte anliegt oder bei einem Implantat
- 10 für einen osteochondralen Defekt an den Knochenteil des Implantates angrenzt) Eigenschaften auf, die der Integration und/oder der primären Stabilität des Präparates und nicht der Verhinderung der Einwanderung von Zellen dienlich sind, während der übrige, zentrale Bereich keine solchen Eigenschaften aufweist sondern für eine optimale Regeneration von Knorpelgewebe ausgerüstet ist. Es zeigt sich, dass mit
- 15 einem derartigen, bereichsweise für verschiedene Reparatur-Funktionen ausgerüsteten Knorpelteil Verbesserungen bezüglich Integration und/oder primärer Stabilität erreicht werden können, ohne dass dadurch die Bildung von funktionsfähigem Reparaturgewebe im zentralen Bereich beeinträchtigt wird.

- Der Knorpelteil des erfindungsgemässen Präparates weist eine mindestens teilweise
- 20 resorbierbare Matrix auf, die beispielsweise auf Kollagen basiert. In dieser Matrix werden vor der Implantation Zellen mit einem chondrogenen Potential angesiedelt und gegebenenfalls vor der Implantation in vitro vorkultiviert oder die Matrix wird ohne Zellen implantiert und wird dann von aus umliegendem Gewebe zuwandernden Reparaturzellen besiedelt. Die im peripheren und/oder basalen Bereich des
- 25 Knorpelteils gegenüber dem zentralen Bereich des Knorpelteils verschiedenen

Eigenschaften gehören zu mindestens einer der folgenden Gruppen: Eigenschaften der Matrixstruktur, Eigenschaften der Matrixzusammensetzung oder Eigenschaften der in der Matrix angesiedelten Zellen.

Die Erfindung basiert insbesondere auf dem Befund, dass es für eine gute Integration
5 des Reparaturgewebes in umliegendem Gewebe (Knorpel und/oder Knochen) vorteilhaft ist, wenn im Integrationsbereich wie bei einer Wundheilung relativ wenig differenzierte Zellen (z.B. Stammzellen), die aber umso beweglicher und umso vermehrungsfähiger sind, zur Verfügung stehen, während es für eine möglichst rasche und erfolgreiche Regeneration von Knorpelgewebe im zentralen Bereich
10 vorteilhafter ist, wenn möglichst gezielt differenzierte Zellen, also Chondrozyten oder bezüglich Differenzierung nicht weit von Chondrozyten entfernte Zellen zur Verfügung stehen, welche Zellen bekannterweise wenig beweglich sind und sich nur wenig vermehren können.

Um die genannten, für eine Bildung von gutem Knorpel-Reparaturgewebe und
15 gleichzeitig einer guten Integration dieses Knorpel-Reparaturgewebes im umliegenden Gewebe zu erreichen, können anstelle einer entsprechenden Auswahl von Zellen oder zusätzlich dazu beispielsweise die folgenden, weiteren Massnahmen herangezogen werden:

- Zur Erleichterung der Zellbeweglichkeit und Zellvermehrung wird die
20 Porosität der Matrix im peripheren und/oder basalen Bereich höher gewählt als im zentralen Bereich, wobei in diesem Falle gegebenenfalls zusätzliche Massnahmen bezüglich primärer Stabilität notwendig werden.
- Zur Differenzierung von vor der Implantation in der Matrix angesiedelten Zellen oder von nach der Implantation in die Matrix eingewanderten Zellen

im gewünschten Sinne sind der basale und/oder periphere Bereich anders mit Faktoren ausgestattet als der zentrale Teil.

Der folgenden detaillierten Beschreibung der Erfindung dienen auch die folgenden Figuren. Diese zeigen:

- 5 **Figur 1** eine beispielhafte Ausführungsform des erfindungsgemässen Präparats zur Implantation in einer enchondralen Defektstelle in einem Gelenk und die entsprechend vorbereitete Defektstelle;

Figur 2 ein mit einem erfindungsgemässen Präparat reparierter Meniskus;

- 10 **Figuren 3 bis 5** weitere, beispielhafte Ausführungsformen des erfindungsgemässen Präparates im Schnitt.

Figur 1 zeigt eine beispielhafte Ausführungsform des erfindungsgemässen Präparates. Dieses dient zur Reparatur eines enchondralen Defektes in einem Gelenk und weist aus diesem Grunde nur einen Knorpelteil A auf. Das Präparat, bzw. der Knorpelteil des Präparates weist einen zentralen Bereich 1, einen peripheren Bereich 15 2 und einen basalen Bereich 3 auf. Das Präparat wird mit dem basalen Bereich 3 voran in die gegebenenfalls entsprechend vorbereitete Defektstelle 4 implantiert. Die Defektstelle reicht durch die Knorpelschicht 5 bis auf die subchondrale Knochenplatte 6. In implantiertem Zustand liegt der basale Bereich 3 des Präparates auf der nativen subchondralen Knochenplatte 6 auf.

- 20 Das Präparat hat eine Dicke, die an die Dicke der zu reparierenden Knorpelschicht 5 angepasst ist, ist also für die Reparatur von humanem Gelenkknorpel etwa 1 bis 3 mm dick. Die flächige Ausdehnung des Präparates ist an die Defektstelle

anzupassen; das Präparat hat beispielsweise die Form einer Kreisscheibe mit einem Durchmesser von 3 bis 10 mm. Der periphere Bereich 2 und der basale Bereich 3 des Präparates umfassen je nach Ausführungsform einen grösseren oder einen kleineren Teil des gesamten Volumens des Präparates, in den meisten Fällen wird aber der zentrale Bereich 1 den grössten Teil des Volumens einnehmen.

Insbesondere im Falle von Präparaten für die Reparatur von enchondralen Defektstellen in Gelenken ist es vorteilhaft, sowohl den peripheren Bereich 2 als auch den basalen Bereich 3 anders als den zentralen Bereich 1 zu gestalten und/oder auszustatten. Es ist aber durchaus auch möglich, dies nur für den peripheren Bereich 2 zu tun, so dass der zentrale Bereich 1 sich über die ganze Dicke des Präparates erstreckt, oder nur für den basalen Bereich 3, so dass sich der zentrale Bereich 1 über die ganze Fläche des Präparates erstreckt.

Figur 2 zeigt eine weitere beispielhafte Ausführungsform des erfindungsgemässen Präparates. Es handelt sich um ein Präparat, mit dem der Innenkantenbereich eines Meniskus 7 ersetzbar ist. Das Präparat, das nur einen Knorpelteil A aufweist ist in der Figur in implantierter Position dargestellt. Da das Knorpelgewebe des Meniskus 7 nicht mit Knochengewebe verwachsen ist, wie dies für den Gelenkknorpel der Fall ist, muss das Präparat sich nur lateral im Knorpelgewebe des Meniskus integrieren und weist aus diesem Grunde nur einen zentralen Bereich 1 und einen peripheren Bereich 2 aber keinen basalen Bereich auf.

Figuren 3 und 4 zeigen zwei weitere, beispielhafte Ausführungsformen des erfindungsgemässen Präparates im Schnitt. Die Präparate gemäss Figuren 2 und 3 entsprechen im wesentlichen dem in der Figur 1 dargestellten Präparat, das für die Reparatur eines enchondralen Defektes dient und nur einen Knorpelteil A hat, wobei aber der periphere Bereich 2 und der basale Bereich 3 (Figur 3) bzw. nur der

periphere Bereich 2 (Figur 4) weitere Unterbereiche 2', 3, 2'' aufweisen, die gegenüber dem Rest von peripherem oder basalem Bereich wiederum andere Eigenschaften haben. Vorteilhafte derartige Eigenschaften werden weiter unten beschrieben.

- 5 **Figur 5** zeigt ein Präparat, das zur Reparatur eines osteochondralen Defektes in einem Gelenk dient und das aus diesem Grunde nicht nur einen Knorpelteil A sondern auch einen am Knorpelteil A angeordneten Knochenteil B aufweist. Der Knorpelteil A ist ausgestaltet, wie dies beispielsweise in den Figuren 1, 3 und 4 dargestellt ist oder er weist nur einen peripheren Bereich 2 (gegebenenfalls mit
10 Unterbereich 2') mit vom zentralen Bereich 1 verschiedenen Eigenschaften auf, während der zentrale Bereich 1 sich über die ganze Dicke des Knorpelteils A erstreckt, wie dies in der Figur 5 dargestellt ist.

Die Matrix des erfindungsgemässen Präparates bzw. des Knorpelteils A eines derartigen Präparates ist für eine Besiedlung mit Zellen geeignet, das heisst die
15 Matrix weist eine offene Porosität auf und besteht aus einem entsprechend ausgewählten und/oder entsprechend beschichteten Material. Die Matrix ist mindestens teilweise biologisch abbaubar (resorbierbar). Sie besteht in an sich bekannter Weise beispielsweise vornehmlich aus Kollagen, aus Kollagen und Calciumphosphat oder aus einem resorbierbaren Polymer beispielsweise auf
20 Milchsäure- und/oder Glykolsäurebasis. Die Matrix kann auch ein natürliches Produkt sein, das heisst sie kann beispielsweise aus denaturiertem Knorpelgewebe hergestellt sein.

Eine Matrix auf Kollagenbasis wird beispielsweise in an sich bekannter Weise hergestellt, indem Kollagenfasern nach der DHT-Methode (dehydro-thermal-crosslinking) vernetzt werden. Dabei wird eine gewünschte Porosität durch
25

entsprechende Wahl der Verfahrensparameter erreicht. Insbesondere ergibt sich eine höhere Porosität, wenn in der Kollagen-Lösung, von der ausgegangen wird, die Kollagenkonzentration niedriger ist.

- 5 Wenn das erfindungsgemässe Präparat zusätzlich zum Knorpelteil A auch einen Knochenteil B aufweist, besteht dieser in an sich bekannter Art beispielsweise aus einem porösen Kalziumphosphat, das die Knochenregeneration positiv beeinflusst und während einer Heilungsphase resorbiert wird. Der Knochenteil kann auch aus einem resorbierbaren Kunststoff auf beispielsweise Milchsäure- und/oder Glykolsäurebasis bestehen.
- 10 Zur Herstellung eines erfindungsgemässen Präparates mit einem Knorpelteil mit einer Matrix aus Kollagen und einem Knochenteil mit einer Matrix aus porösem Calciumphosphat wird beispielsweise hergestellt dadurch, dass Kollagen auf den Calciumphosphatträger aufgebracht und teilweise in diesen eingesaugt wird und dass dann das Kollagen nach der DHT-Methode vernetzt wird.
- 15 Zellen, die im zentralen Bereich 1 angesiedelt sind oder sich ansiedeln sollen, haben in erster Linie die Aufgabe, die implantierte Matrix durch eine möglichst knorpelähnliche, interzelluläre Matrix zu ersetzen oder mit einer solchen Matrix zu ergänzen. Für diese Aufgabe eignen sich insbesondere Chondrozyten oder Zellen mit einem chondrogenen Potential, die in einem von Chondrozyten nicht weit entfernten
- 20 Differenzierungsstadium sind. Es zeigt sich, dass im peripheren und basalen Bereich 2 und 3, wo es gilt, neu entstehendes Gewebe an vorhandenes Gewebe anzubinden, Zellen, die zwar ein chondrogenes Potential haben, die aber in einem weniger differenzierten Zustand sind als die Zellen des zentralen Bereichs, also beispielsweise pluripotente Stammzellen oder mesenchymale Stammzellen, bessere
- 25 Resultate liefern als Chondrozyten. Solche, wenig differenzierte Zellen sind auch

beweglicher und vermehrungsfähiger als die oben genannten Chondrozyten oder Chondrozyten-ähnlichen Zellen. Für ein erfolgreiches Verwachsen des Reparaturgewebes mit der subchondralen Knochenplatte eignen sich auch Zellen, die neben einem chondrogenen auch ein osteogenes Potential haben.

- 5 Die Besiedlung der verschiedenen Bereiche des Knorpelteils A des erfindungsgemässen Präparates mit Zellen in verschiedenen Differenzierungszuständen kann beispielsweise erzielt werden, indem von gleichen Zellen, beispielsweise von pluripotenten oder mesenchymalen Stammzellen ausgegangen wird, indem erst nur der zentrale Bereich besiedelt wird und die Zellen
10 dann in vitro in der gewünschten Richtung differenziert werden, wozu den Zellen im Kulturmedium und/oder in der Matrix entsprechende, diese Differenzierung fördernde Faktoren zur Verfügung gestellt werden. Eine derartige Vorkultivierung beansprucht normalerweise einen Zeitraum von 2 bis 6 Wochen. Wenn die im zentralen Bereich angesiedelten Zellen den gewünschten Differenzierungsgrad
15 erreicht haben, werden dieselben Zellen, die für die Vorkultivierung im zentralen Bereich angesiedelt wurden auch im peripheren und/oder basalen Bereich angesiedelt, wobei vorteilhafterweise in diesen Bereichen Faktoren vorgesehen werden, die die Zellvermehrung fördern, gegebenenfalls auch Faktoren, die die Differenzierung zu Chondrozyten fördern, die aber derart beispielsweise eingekapselt
20 sind, dass sie erst verzögert freigesetzt werden.

- Ein gleicher Effekt wie mit der oben beschriebenen Vorkultur der Zellen des zentralen Bereiches wird erzielt, wenn die verschiedenen Bereiche der Matrix mit verschiedenen Faktoren ausgestattet werden und alle Bereiche unmittelbar vor der Implantierung oder nach einer kurzen (z.B. zwei Tage) in vitro Kultur mit gleichen
25 Zellen (z.B. Stammzellen) besiedelt werden oder die Matrix ohne Zellen implantiert wird und das Reparaturgewebe von aus umliegendem Gewebe eingewanderten Zellen gebildet wird. Der zentrale Bereich wird in diesem Falle mit Faktoren

ausgestattet, die die gewünschte Differenzierung fördern, wobei die Faktoren in einer unmittelbar aktiven Form vorliegen. Der periphere und/oder basale Bereich wird mit Faktoren ausgestattet, die die Zellvermehrung fördern und in einer unmittelbar aktiven Form vorliegen. Gegebenenfalls können auch im peripheren und/oder
5 basalen Bereich Faktoren vorgesehen werden, die eine gewünschte Differenzierung fördern und die verzögert freigesetzt werden.

Natürlicher Gelenkknorpel weist in äusseren Schichten mehr Zellen auf als in inneren, an die subchondrale Knochenplatte grenzenden Schichten. In Anlehnung an dieses Modell ist es vorteilhaft den basalen Bereich des erfindungsgemässen
10 Präparates mit einer kleineren Zelldichte auszustatten als den zentralen Bereich oder darin gegebenenfalls gar keine Zellen anzusiedeln. Dieser basale Bereich wird dann von Zellen besiedelt, die aus dem äussersten Bereich der subchondralen Knochenplatte oder aus an die Defektstelle angrenzendem Grenzgebiet zwischen Knorpelgewebe und subchondraler Knochenplatte zuwandern und eine für dieses
15 Grenzgebiet geeignete Differenzierung mitbringen. Um die Zellzuwanderung in den basalen Bereich zu fördern, kann dieser mit entsprechenden Faktoren ausgerüstet werden.

Für eine nur teilweise Besiedlung einer porösen Matrix mit Zellen wird beispielsweise eine entsprechende Zellsuspension auf die Matrixoberfläche
20 aufgebracht und durch Saugen an der gegenüberliegenden Seite bis zur gewünschten Tiefe in die Matrix eingesaugt. Für die Besiedlung eines Oberflächenbereiches mit einer kleinen Tiefe genügt es gegebenenfalls, die Zellsuspension auf die entsprechende Matrixoberfläche aufzubringen.

Zur Herstellung einer mit Faktoren ausgestatteten Matrix können die Faktoren
25 beispielsweise mit dem Matrixmaterial vermischt und die Mischung lyophilisiert

werden. Es ist auch möglich, die Faktoren mit geeigneten Linkern an die Matrix zu binden oder sie in gelöster oder suspendierter Form der fertigen Matrix beizugeben.

Damit das Potential bezüglich Beweglichkeit und Vermehrungsfähigkeit der Zellen im peripheren und/oder basalen Bereich durch die Matrix nicht eingeschränkt wird, ist es vorteilhaft, diese in den genannten Bereichen mit einem höheren Anteil an Poren und/oder mit grösseren Poren auszugestalten als den zentralen Bereich:

Eine hoch-poröse Matrix insbesondere eine im peripheren Bereich hoch-poröse Matrix eignet sich wenig, um direkt mit dem umliegenden, nativen Knorpelgewebe vernäht zu werden, sie weist keine genügende Ausreisskraft auf. Aus diesem Grunde ist es vorteilhaft, gerade in diesem Falle mit anderen Mitteln für eine gute und einfach herstellbare, primäre Stabilität zu sorgen. Zu diesem Zwecke kann die Matrix in einem peripheren Bereich oder in einem äusseren Unterbereich (Figuren 2 und 4: 2') davon mit Fasern (z.B. Fasern aus Kollagen II) verstärkt werden oder einen höheren Anteil an Proteoglykanen aufweisen. Beide diese Massnahmen erlauben es, der Matrix in diesem Bereich eine für ein Annähen genügende mechanische Stabilität zu geben, ohne dass auf die hohe Porosität verzichtet werden muss, die gemäss den oben dargelegten Erkenntnissen gerade in diesem Bereich wichtig ist.

Es ist aber auch möglich, die Nähbarkeit durch Reduktion der Porosität zu erlangen, wenn dies in einem extrem kleinen Unterbereich getan wird, wie dies im Präparat gemäss Figur 3 mit dem Unterbereich 2'' dargestellt ist. Eine dichtere Matrixstruktur im peripheren Bereich kann in einer durch Lyophilisation hergestellten Matrix, die beispielsweise aus Kollagen besteht, in der folgenden Weise erstellt werden: die Kollagenmasse wird auf eine Kühlfläche gegossen, wobei unmittelbar auf der Kühlfläche eine sehr schnell gefrierende und dadurch sehr fein strukturierte und dichte Schicht entsteht; diese Schicht wird nicht wie gemäss dem Stande der Technik

vollständig entfernt sondern nur da, wo sie die äussere Oberfläche des zentralen Präparatbereiches bilden würde. Im peripheren Bereich dieser äusseren Oberfläche wird die dichtere Schicht belassen und bildet einen Ring eines dichteren Matrixmaterials, der einen für ein sicheres Annähen des Präparates am umliegenden Knorpelmaterial genügenden Ausreisswiderstand hat, auch wenn der Rest des peripheren Bereichs diesen Ausreisswiderstand nicht aufweist.

Um ein Präparat mit einer mechanischen Stabilität im peripheren Bereich, die nicht ausreicht, um das Präparat durch Nähen in der Defektstelle zu befestigen, ist es auch möglich, im peripheren und/oder basalen Bereich oder in äusseren Unterbereichen davon ein Verbindungsmittel in der Matrix zu integrieren. Dieses Verbindungsmittel ist in situ aktivierbar, beispielsweise mittels Laser. Ein derartiges Mittel ist beispielsweise ein Albumin-Kleber, dem Indocyanin-Grün (z.B. 0,1%) zugemischt ist und der mit einem Laser einer Wellenlänge von 808 nm aktiviert wird. Der Kleber kann in gelöster Form auf periphere und/oder basale Oberflächen des Präparats aufgebracht, durch Lyophilisation fixiert und nach der Implantation mit dem Laser aktiviert werden. Die mit dem Kleber ausgerüstete Präparatschicht hat vorteilhafterweise eine Dicke von nicht mehr als ca. 50 µm.

Zur Förderung der Integration des Präparates in das die Defektstelle umgebende Gewebe können dem peripheren und/oder basalen Präparatbereich auch Inhibitoren und/oder Antisense zugegeben werden, die einen auf die Implantation folgenden Abbau sowohl des entstehenden Reparaturgewebes als auch des unmittelbar daran angrenzenden ursprünglichen Gewebes verhindern oder abschwächen. Vorteilhafte derartige Zugaben sind beispielsweise Entzündungshemmer, Protease-Inhibitoren und/oder Apoptose-Inhibitoren.

Das erfindungsgemässe Präparat ist also beispielsweise ein Präparat gemäss Figur 3, mit einer Matrix, die im zentralen Bereich eine geringere Porosität aufweist als im peripheren und basalen Bereich, dessen zentraler Bereich mit durch entsprechende Vorkultivierung weiter differenzierten Zellen besiedelt ist als der periphere und basale Bereich und dessen periphere und basale Oberflächen (Unterbereiche 2' und 3') einen mit Laser aktivierbaren Klebstoff aufweisen. Für ein ähnlich ausgerüstetes Präparat gemäss Figur 2 gilt in analoger Weise: Der zentrale Bereich weist eine geringere Porosität auf als der periphere Bereich und ist mit weiter differenzierten Zellen besiedelt. Ferner ist ein äusserer Unterbereich des peripheren Bereichs 2 mit einem Klebstoff ausgerüstet.

Ein gleiches Präparat, das erst unmittelbar vor der Implantation mit beispielsweise Stammzellen oder erst nach der Implantation mit aus der Umgebung zuwandernden Zellen besiedelt werden soll, weist die gleiche Matrix auf, wobei der zentrale Bereich sofort wirkende Faktoren, die eine gezielte Zelldifferenzierung fördern, enthält und der periphere und basale Bereich sofort wirkende Faktoren, die die Zellvermehrung fördern und gegebenenfalls verzögert wirkende Faktoren, die die Zelldifferenzierung fördern.

In einem Präparat mit einem Knorpelteil und einem Knochenteil kann nur der periphere Bereich in der oben beschriebenen Weise ausgerüstet sein und der basale Bereich ein Teil des zentralen Bereichs sein (Figur 5).

Je nach Menge und Art von zur Verfügung stehenden Zellen, je nach Art der Anwendung (enchondrale oder osteochondrale Defektstelle in Gelenken oder Meniskusdefekt, Human- oder Veterinär-Medizin, Reparaturstelle in belastetem oder weniger belastetem Gelenkbereich, Reparaturvermögen des nativen Gewebes um die Reparaturstelle etc.) reichen weniger der oben genannten Massnahmen für ein

Präparat, das während der Heilungsphase gut im umliegenden Gewebe integriert wird und das mit einfachen Mitteln mit einer genügenden primären Stabilität implantiert werden kann.

Das heisst mit anderen Worten, ein erfindungsgemässes Präparat kann beispielsweise
5 mindestens in seinem Knorpelteil eine homogene Matrix aufweisen und in seinem peripheren und/oder basalen Bereich, die in diesem Falle sehr wenig des Gesamtvolumens des Knorpelteils ausmachen, mit einem in situ aktivierbaren Kleber und/oder mit einem entzündungshemmenden Mittel ausgerüstet sein. Das
10 erfindungsgemässe Präparat kann aber auch nur eine Matrix aufweisen, deren Struktur im zentralen Bereich anders ist als im peripheren Bereich, insbesondere weniger porös.

PATENTANSPRÜCHE

1. Präparat zur Reparatur von Knorpelgewebe, welches Präparat einen Knorpelteil (A) oder einen Knorpelteil (A) und einen Knochenteil (B) aufweist, wobei der Knorpelteil (A) eine offenporige, für eine Besiedlung mit Zellen geeignete Matrix aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein peripherer Bereich (1) und/oder ein basaler Bereich (2) des Knorpelteils (A) Eigenschaften aufweist, durch die er sich von einem zentralen Bereich (1) des Knorpelteils (A) unterscheidet, wobei die genannten Eigenschaften die Struktur der Matrix, die Zusammensetzung der Matrix und/oder in der Matrix angesiedelte Zellen betreffen und einer Integration des Präparates in der Defektstelle und/oder einer primären Stabilität des Präparates in der Defektstelle dienen und eine Einwanderung von Zellen nicht verhindern.
5
2. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) mit Zellen besiedelt ist und dass die Zellen im zentralen Bereich (1) weiter differenziert sind als die Zellen im peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3).
10
3. Präparat nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zellen im zentralen Bereich (1) Chondrozyten sind oder Zellen mit einem Differenzierungsgrad, der demjenigen von Chondrocyten nahe, und dass die Zellen im peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3) Stammzellen sind.
15
4. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) mit Zellen besiedelt ist, wobei die Zelldichte im zentralen Bereich (1) grösser ist als die Zelldichte im basalen Bereich (3).
20

5. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) in mindestens einem Teil des peripheren Bereichs und/oder im basalen Bereich (2, 3) grössere und/oder mehr Poren aufweist als im zentralen Bereich (1).

- 5 6. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) Faktoren enthält, wobei im peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3) andere Faktoren oder zeitlich anders wirkende Faktoren enthalten sind als im zentralen Bereich (1).

- 10 7. Präparat nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass im peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3) eine Zellvermehrung fördernde Faktoren enthalten sind, die im zentralen Bereich (1) fehlen.

- 15 8. Präparat nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass im zentralen Bereich (1) sofort wirkende, eine Zelldifferenzierung zu Chondrozyten fördernde Faktoren enthalten sind, die im peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3) fehlen oder in einer verzögert wirkenden Form enthalten sind.

9. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) in ihrem peripheren und/oder basalen Bereich Inhibitoren oder Antisense enthält, die im zentralen Bereich fehlen.

- 20 10. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteiles (A) im peripheren und/oder basalen Bereich (2, 3) Entzündungshemmer, Protease-Inhibitoren und/oder Apoptose-Inhibitoren enthält, die im zentralen Bereich (1) fehlen.

11. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) in ihrem peripheren Bereich (2) mindestens örtlich einen grösseren Ausreisswiderstand aufweist als in ihrem zentralen Bereich (1).
12. Präparat nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des
5 Knorpelteils (A) auf der dem basalen Bereich gegenüberliegenden Seite einen peripheren Ring mit einer dichteren Struktur aufweist.
13. Präparat nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteils (A) in ihrem peripheren Bereich (2) mehr Fasern oder mehr Proteoglycane enthält als im zentralen Bereich (1).
- 10 14. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Matrix des Knorpelteiles (A) in ihrem peripheren und/oder basalen Bereich ein in situ aktivierbares Verbindungsmittel enthält, das im zentralen Bereich (1) fehlt.
- 15 15. Präparat nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass das in situ aktivierbare Verbindungsmittel ein Albuminkleber mit einer Beimischung von Indocyanin-Grün ist.
16. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass es nur einen Knorpelteil (A) aufweist und dass es für die Reparatur einer enchondralen Defektstelle in Gelenkknorpel geeignet ist.

17. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass es einen Knorpelteil (A) und einen Knochenteil (B) aufweist und dass es für die Reparatur einer osteochondralen Defektstelle in Gelenkknorpel geeignet ist.

18. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass es nur einen Knorpelteil (A) aufweist und dass es für die Reparatur eines Meniskus (7) geeignet ist.

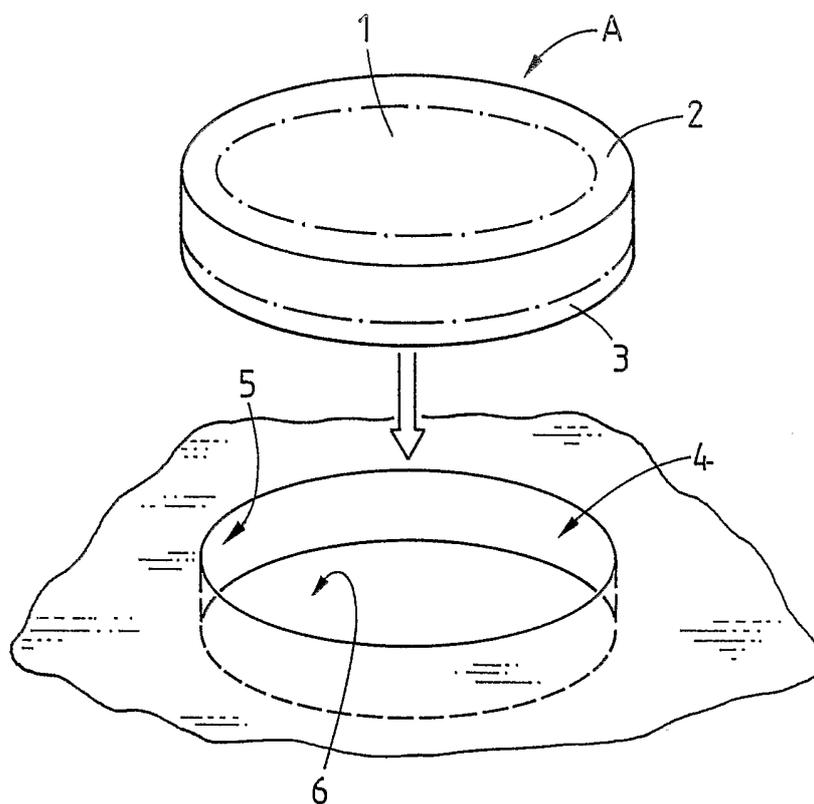


Fig. 1

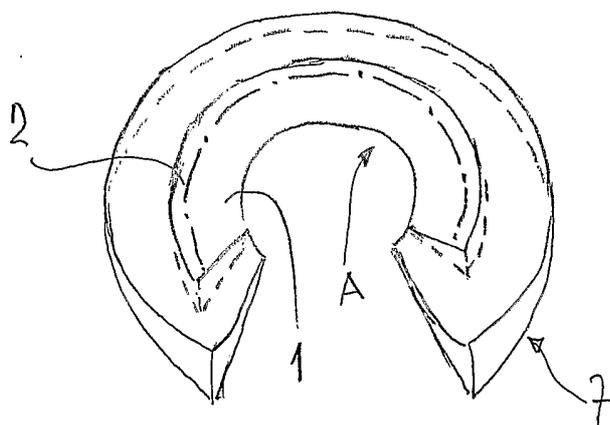


Fig. 2

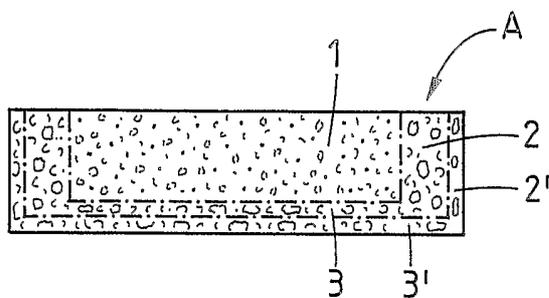


Fig. 3

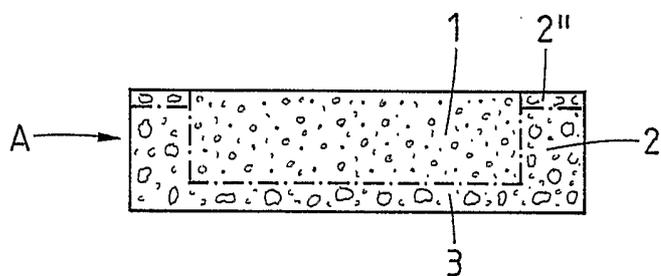


Fig. 4

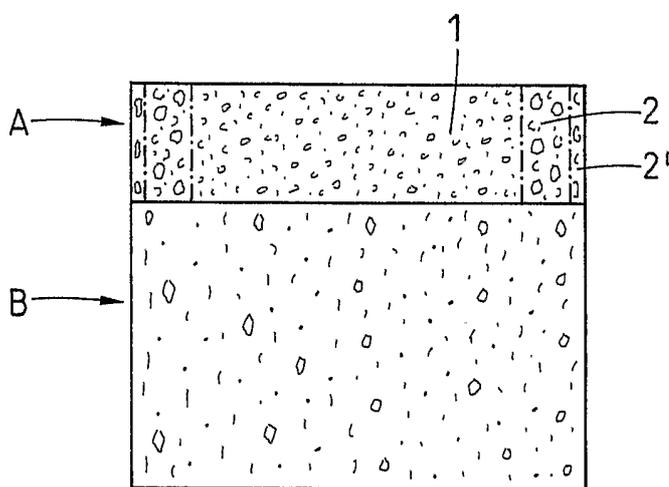


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/56 A61L27/38 A61F2/30		
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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 1 270 025 A (ETHICON INC) 2 January 2003 (2003-01-02) column 14, line 13 - column 15, line 13 figure 1 claims -----	1,3-6,8, 11,17 14,15
X Y	US 6 454 811 B1 (BROWN SCOTT ET AL) 24 September 2002 (2002-09-24) column 7, line 21 - line 54 column 9, line 56 - column 10, line 3 claims -----	1,5-11, 17 14,15
X Y	WO 01/17463 A (MANSMANN KEVIN A) 15 March 2001 (2001-03-15) page 10, line 8 - line 30 figure 1a claims -----	1-4,11, 12,16 14,15
----- -/--		
<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. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">21 June 2004</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">05/07/2004</p>	
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 <p style="text-align: center;">Fey-Lamprecht, F</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 6 080 194 A (FRENKEL SALLY ET AL) 27 June 2000 (2000-06-27) figures 1,3 claims	1,4,11, 17 14,15
X Y	----- US 5 713 374 A (FRENKEL SALLY ET AL) 3 February 1998 (1998-02-03) figures 1,3 claims	1,4,11, 17 14,15
X Y	----- US 5 007 934 A (STONE KEVIN R) 16 April 1991 (1991-04-16) column 5, line 51 - column 6, line 25 column 8, line 8 - line 14 figures 2-5 claims	1,18 14,15
Y	----- ZÜGER B J ET AL: "Laser solder welding of articular cartilage: tensile strength and chondrocyte viability." LASERS IN SURGERY AND MEDICINE. 2001, vol. 28, no. 5, 2001, pages 427-434, XP002285204 ISSN: 0196-8092 abstract page 428, left-hand column, line 13 - line 21	14,15
A	----- WO 02/070030 A (CALLEGARO LANDRANCO ; FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL (IT); PAVESIO ALE) 12 September 2002 (2002-09-12) the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH2004/000093

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1270025	A	02-01-2003	US 2003003127 A1	02-01-2003
			CA 2391464 A1	27-12-2002
			EP 1270025 A2	02-01-2003
			JP 2003126237 A	07-05-2003
US 6454811	B1	24-09-2002	US 2003114936 A1	19-06-2003
			AU 768641 B2	18-12-2003
			AU 6427199 A	01-05-2000
			CA 2345982 A1	20-04-2000
			EP 1121072 A1	08-08-2001
			JP 2002527144 T	27-08-2002
			WO 0021470 A1	20-04-2000
WO 0117463	A	15-03-2001	US 6530956 B1	11-03-2003
			AU 1251501 A	10-04-2001
			WO 0117463 A1	15-03-2001
US 6080194	A	27-06-2000	AU 693323 B2	25-06-1998
			AU 4918996 A	27-08-1996
			CA 2212632 A1	15-08-1996
			DE 69629666 D1	02-10-2003
			EP 0808142 A1	26-11-1997
			JP 10513386 T	22-12-1998
			WO 9624310 A1	15-08-1996
US 5713374	A	03-02-1998	AU 710212 B2	16-09-1999
			AU 4975696 A	27-08-1996
			CA 2212641 A1	15-08-1996
			DE 69629665 D1	02-10-2003
			EP 0808137 A1	26-11-1997
			JP 10513387 T	22-12-1998
			WO 9624304 A1	15-08-1996
US 5007934	A	16-04-1991	US 4880429 A	14-11-1989
			AT 125441 T	15-08-1995
			AU 637605 B2	03-06-1993
			AU 5337990 A	26-09-1990
			CA 2050471 A1	03-09-1990
			DE 69021204 D1	31-08-1995
			DE 69021204 T2	07-12-1995
			EP 0461201 A1	18-12-1991
			ES 2077676 T3	01-12-1995
			JP 4504968 T	03-09-1992
			JP 3100156 B2	16-10-2000
			US 6042610 A	28-03-2000
			WO 9009769 A1	07-09-1990
			US 5624463 A	29-04-1997
			US 5681353 A	28-10-1997
			US 5735903 A	07-04-1998
			US 5108438 A	28-04-1992
			US 5116374 A	26-05-1992
			US 5735902 A	07-04-1998
			US 5158574 A	27-10-1992
			US 5306311 A	26-04-1994
			US 5258043 A	02-11-1993
			US 5263984 A	23-11-1993
			AT 87452 T	15-04-1993
			AU 605723 B2	17-01-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH2004/000093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5007934	A	AU 2424588 A	13-02-1989
		DE 3879921 D1	06-05-1993
		DE 3879921 T2	14-10-1993
		EP 0324852 A1	26-07-1989
		JP 2500654 T	08-03-1990
		JP 2754027 B2	20-05-1998
		WO 8900413 A1	26-01-1989
WO 02070030	A	12-09-2002	
		IT PD20010032 A1	09-08-2002
		CA 2437440 A1	12-09-2002
		WO 02070030 A1	12-09-2002
		EP 1357953 A1	05-11-2003
		US 2004076656 A1	22-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000093

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61L27/56 A61L27/38 A61F2/30		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61L A61F		
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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 270 025 A (ETHICON INC) 2. Januar 2003 (2003-01-02)	1,3-6,8, 11,17
Y	Spalte 14, Zeile 13 - Spalte 15, Zeile 13 Abbildung 1 Ansprüche	14,15
X	US 6 454 811 B1 (BROWN SCOTT ET AL) 24. September 2002 (2002-09-24)	1,5-11, 17
Y	Spalte 7, Zeile 21 - Zeile 54 Spalte 9, Zeile 56 - Spalte 10, Zeile 3 Ansprüche	14,15
X	WO 01/17463 A (MANSMANN KEVIN A) 15. März 2001 (2001-03-15)	1-4,11, 12,16
Y	Seite 10, Zeile 8 - Zeile 30 Abbildung 1a Ansprüche	14,15
	----- -/--	
<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 21. Juni 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 05/07/2004
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 Fey-Lamprecht, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 080 194 A (FRENKEL SALLY ET AL) 27. Juni 2000 (2000-06-27)	1,4,11, 17
Y	Abbildungen 1,3 Ansprüche	14,15
X	US 5 713 374 A (FRENKEL SALLY ET AL) 3. Februar 1998 (1998-02-03)	1,4,11, 17
Y	Abbildungen 1,3 Ansprüche	14,15
X	US 5 007 934 A (STONE KEVIN R) 16. April 1991 (1991-04-16)	1,18
Y	Spalte 5, Zeile 51 - Spalte 6, Zeile 25 Spalte 8, Zeile 8 - Zeile 14 Abbildungen 2-5 Ansprüche	14,15
Y	ZÜGER B J ET AL: "Laser solder welding of articular cartilage: tensile strength and chondrocyte viability." LASERS IN SURGERY AND MEDICINE. 2001, Bd. 28, Nr. 5, 2001, Seiten 427-434, XP002285204 ISSN: 0196-8092 Zusammenfassung Seite 428, linke Spalte, Zeile 13 - Zeile 21	14,15
A	WO 02/070030 A (CALLEGARO LANDRANCO ; FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL (IT); PAVESIO ALE) 12. September 2002 (2002-09-12) das ganze Dokument	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1270025	A	02-01-2003	US 2003003127 A1	02-01-2003
			CA 2391464 A1	27-12-2002
			EP 1270025 A2	02-01-2003
			JP 2003126237 A	07-05-2003
US 6454811	B1	24-09-2002	US 2003114936 A1	19-06-2003
			AU 768641 B2	18-12-2003
			AU 6427199 A	01-05-2000
			CA 2345982 A1	20-04-2000
			EP 1121072 A1	08-08-2001
			JP 2002527144 T	27-08-2002
			WO 0021470 A1	20-04-2000
WO 0117463	A	15-03-2001	US 6530956 B1	11-03-2003
			AU 1251501 A	10-04-2001
			WO 0117463 A1	15-03-2001
US 6080194	A	27-06-2000	AU 693323 B2	25-06-1998
			AU 4918996 A	27-08-1996
			CA 2212632 A1	15-08-1996
			DE 69629666 D1	02-10-2003
			EP 0808142 A1	26-11-1997
			JP 10513386 T	22-12-1998
			WO 9624310 A1	15-08-1996
US 5713374	A	03-02-1998	AU 710212 B2	16-09-1999
			AU 4975696 A	27-08-1996
			CA 2212641 A1	15-08-1996
			DE 69629665 D1	02-10-2003
			EP 0808137 A1	26-11-1997
			JP 10513387 T	22-12-1998
			WO 9624304 A1	15-08-1996
US 5007934	A	16-04-1991	US 4880429 A	14-11-1989
			AT 125441 T	15-08-1995
			AU 637605 B2	03-06-1993
			AU 5337990 A	26-09-1990
			CA 2050471 A1	03-09-1990
			DE 69021204 D1	31-08-1995
			DE 69021204 T2	07-12-1995
			EP 0461201 A1	18-12-1991
			ES 2077676 T3	01-12-1995
			JP 4504968 T	03-09-1992
			JP 3100156 B2	16-10-2000
			US 6042610 A	28-03-2000
			WO 9009769 A1	07-09-1990
			US 5624463 A	29-04-1997
			US 5681353 A	28-10-1997
			US 5735903 A	07-04-1998
			US 5108438 A	28-04-1992
			US 5116374 A	26-05-1992
			US 5735902 A	07-04-1998
			US 5158574 A	27-10-1992
US 5306311 A	26-04-1994			
US 5258043 A	02-11-1993			
US 5263984 A	23-11-1993			
AT 87452 T	15-04-1993			
AU 605723 B2	17-01-1991			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5007934	A		AU 2424588 A	13-02-1989
			DE 3879921 D1	06-05-1993
			DE 3879921 T2	14-10-1993
			EP 0324852 A1	26-07-1989
			JP 2500654 T	08-03-1990
			JP 2754027 B2	20-05-1998
			WO 8900413 A1	26-01-1989
<hr/>				
WO 02070030	A	12-09-2002	IT PD20010032 A1	09-08-2002
			CA 2437440 A1	12-09-2002
			WO 02070030 A1	12-09-2002
			EP 1357953 A1	05-11-2003
			US 2004076656 A1	22-04-2004
<hr/>				