

(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  
24. September 2009 (24.09.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2009/115251 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61F 2/28 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)  
A61C 8/00 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/001875

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. März 2009 (14.03.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2008 014 560.2 15. März 2008 (15.03.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **CELGEN AG** [CH/CH]; Hofstrasse 1a, CH-6300 Zug (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HORVATH, Domonkos** [DE/DE]; Bahnhofstrasse 24, 79798 Jestetten (DE).

(74) Anwälte: **SCHRELL, Andreas** et al.; GLEISS GROSSE SCHRELL & PARTNER, Leitzstrasse 45, 70469 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

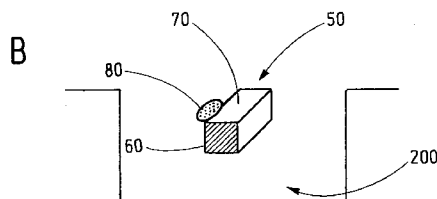
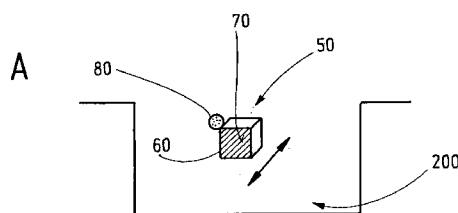
- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE COMPRISING A SWELLING AGENT AND SHEATHING FOR ARTIFICIAL CALLUS DISTRACTION

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG, UMFASSEND EIN QUELLMITTEL UND EINE UMMANTELUNG, ZUR KÜNSTLICHEN KALLUSDISTRAKTION

Fig.2



(57) Abstract: The present invention relates to a device (50) for regenerating a bone, particularly by means of three-dimensional distraction, method for three-dimensional callus distraction, and use of said device. The device comprises sheathing (60) and a swelling agent (70).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung (50) zur Regeneration eines Knochens, insbesondere mittels dreidimensionaler Distraction, Verfahren zur dreidimensionalen Kallusdistraction und Verwendungen der genannten Vorrichtung. Die Vorrichtung umfasst eine Ummantelung (60) und ein Quellmittel (70).

- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)*

**Vorrichtung, umfassend ein Quellmittel und eine Ummantelung,  
zur künstlichen Kallusdistraktion**

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Regeneration  
5 eines Knochens, insbesondere mittels dreidimensionaler Distraktion,  
Verfahren zur dreidimensionalen Kallusdistraktion und Verwendun-  
gen der genannten Vorrichtung.

Knochenverluste werden heutzutage in der Regel mit Knochen-  
ersatzmaterialien oder mit auto- oder allogenen Knochen ausgefüllt.

10 Bei den Knochenersatzmaterialien handelt es sich beispielsweise um  
anorganische Materialien wie Kalziumphosphate, Hydroxylapatit oder  
Biogläser. Diese sollten nach langsamer Resorption mit Knochen  
ersetzt werden. Dies ist aber nur bei kleineren Defekten anwendbar,  
da sonst eine Infektionsgefahr wegen mangelnder Vaskularisierung  
15 besteht. Die Resorption von anorganischen Materialien ist mangel-  
haft. Solche Knochenmaterialien, also Knochenersatzmaterialien,  
geben keine biomechanischen Impulse ab und lösen somit keine  
aktive Regeneration aus. Weiterhin handelt es sich um synthetisch  
hergestellte organische Materialien, wie Polyester, Polyaminosäuren,  
20 Polyanhydride, Polyorthoester, Polyphosphazene, Polylactide oder  
Polyglycolide oder um allogene organische Materialien, die bei-  
spielsweise bovinen Ursprungs sind. Auch werden Materialkombina-  
tionen aus den verschiedenen Materialarten als Knochenersatzkom-  
posite verwendet. Knochensubstanzverluste können aber auch mit  
25 mikrovaskulären, angeschlossenen autogenen oder allogenen  
vaskularisierten Transplantaten überbrückt werden. Die Verwendung

eines allogenen Knochenersatzes kann jedoch unerwünschte Immunreaktionen auslösen und Infektionen übertragen.

Aus biologischer Sicht ist ein autologes Spongiosatransplantat das beste Ersatzmaterial für einen Knochen. Solche Transplantate sind jedoch nur limitiert verfügbar und zeigen eine hohe Resorptionsrate nach der Transplantation.

Die im Stand der Technik eingesetzten Materialien und Techniken liefern häufig eine ungenügende Knochenqualität, so dass beispielsweise Implantatlager nicht fest verankert sind. Darüber hinaus ist der Knochenersatz häufig nicht genügend vaskularisiert, wodurch die Infektionsgefahr erhöht ist. Auch werden bei Verfahren aus dem Stand der Technik häufig Wachstumsfaktoren verwendet, die die Kosten für die Verfahren stark erhöhen.

Anstelle der Verwendung eines Knochenersatzes kann fehlende Knochensubstanz teilweise auch durch Knochenregeneration aufgefüllt werden. Segmentale Unterbrechungen der knöchernen Kontinuität an langen Röhrenknochen können so mittels Distractionsosteogenese behandelt werden.

Die Kallusdistraction ist bereits seit über hundert Jahren bekannt. Der wichtigste biologische Reiz für die Knochenbildung ist die mechanische Beanspruchung. Dadurch werden piezoelektrische Kräfte freigesetzt, die Osteoblasten und Osteoklasten aktivieren. Die Distractionsosteogenese induziert die Knochenneubildung, indem durch langsame Trennung von Knochensegmenten biologische Wachstumsreize ausgelöst werden. Durch diese Methode wird die direkte Bildung von Geflechtknochen durch Distraction erreicht. Die definierte Zugspannung bei der Knochengeneration ist wesentlich.

Legt man an Knochenfragmente eine solche definierte Zugspannung an, so zeigt das mesenchymale Gewebe im Spalt und an den angrenzenden Fragmentenden ein osteogenetisches Potential. Bei Vorliegen ausreichender vaskulärer Potenz kommt es unter progressiver Distraction zur Metaplasie des organisierten Hämatoms, auch Blutkoagulat genannt, in einer Zone von longitudinal arrangiertem, fibrösem Gewebe, das sich unter optimalen externen und internen Bedingungen direkt in Geflechtknochen umwandeln kann. Erschwerend ist jedoch, dass das Knochengewebe bei seiner Regeneration einer hoch-komplexen Steuerung unterliegt.

Die WO 01/91663 beschreibt eine zweidimensional orientierte Knochendistraction mittels einer künstlichen Grenzfläche. Bei derartigen Distaktionsverfahren aus dem Stand der Technik ist häufig, beispielsweise im Kieferbereich, nur eine vertikale Regeneration möglich.

Somit ist eine Knochenregeneration durch Distraction nicht bei jedem Knochendefekt anwendbar. Darüber hinaus sind die für eine Distraction verwendeten Vorrichtungen komplex und die Distaktionsverfahren dauern vergleichsweise lang.

Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende technische Problem ist die Bereitstellung einer Vorrichtung, die es ermöglicht, Knochenregenerationsverfahren durchzuführen, die die Nachteile aus dem Stand der Technik überwinden. Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem ist auch die Bereitstellung von Vorrichtungen, Verwendungen derselben und Verfahren, die eine einfache und kostengünstige Knochenregeneration erlauben. Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende technische Problem ist auch die

Bereitstellung von Vorrichtungen, Verwendungen derselben und Verfahren, die es ermöglichen, Knochen zu regenerieren, die eine verbesserte Qualität aufweisen und genügend vaskularisiert sind.

Die vorliegende Erfindung löst das ihr zugrunde liegende technische Problem insbesondere durch die Bereitstellung von Vorrichtungen, Verfahren und Verwendungen gemäß der Patentansprüche.

Die vorliegende Erfindung löst das ihr zugrunde liegende technische Problem insbesondere durch die Bereitstellung einer Vorrichtung zur Regeneration eines Knochens, umfassend eine Ummantelung und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, wobei die Ummantelung biokompatibel ist und vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer durch eine Volumenveränderung des Quellmittels ausgelösten Krafteinwirkung dehn-, schrumpf- und/oder verformbar ist.

Bei der Vorrichtung handelt es sich um eine dreidimensionale Vorrichtung.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von der Krafteinwirkung dehnbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von der Krafteinwirkung verformbar.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Volumenveränderung des Quellmittels durch den Kontakt mit und die Aufnahme von Flüssigkeit, bevorzugt von einer Flüssigkeit enthaltend Biomoleküle und/oder Zellen, besonders bevorzugt Blut, durch das Quellmittel ausgelöst wird. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Flüssigkeit Wasser. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Flüssigkeit eine Körperflüs-

sigkeit. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Flüssigkeit eine intersti-  
tielle Flüssigkeit. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Flüssigkeit Blut.  
Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die aufgenommene Flüssigkeit  
keine festen Bestandteile über 150 kDa, besonders bevorzugt über  
5 100 kDa, insbesondere über 50 kDa.

Durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird es  
ermöglicht, dieses in einen Knochendefekt einzubringen, beispiels-  
weise chirurgisch einzubringen. Nach Einbringen in den Knochende-  
fekt ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass sich das Volumen des  
10 Quellmittels aufgrund eines Kontakts mit einer Flüssigkeit und einer  
damit verbundenen Flüssigkeitswanderung insbesondere einer Auf-  
nahme der Flüssigkeit ändert, zum Beispiel vergrößert oder verklei-  
nert. Durch die Volumenänderung des Quellmittels wird die Ummant-  
elung der Vorrichtung in ihrer Form und/oder Größe verändert, be-  
15 sonders bevorzugt die Oberfläche und damit das umschlossene Vo-  
lumen vergrößert. Erfindungsgemäß bevorzugt dehnt sich das Quell-  
mittel aus und drückt dadurch von innen gegen die Ummantelung.  
Dies bewirkt, dass nach dem Einbringen der Vorrichtung in den Kno-  
chendefekt eingewanderte und an die Vorrichtung, insbesondere an  
20 die Ummantelung, vorzugsweise deren Außenfläche, und/oder an  
bevorzugt vorgesehene Lamellen, die sich an der Außenfläche der  
Ummantelung befinden, adhärierte osteogene Zellen oder Zellver-  
bünde langsam und definiert, insbesondere sofern sie zu der Vor-  
richtung einen distraktionswirksamen Abstand haben, einer Span-  
25 nung, also einem biomechanischen Reiz, ausgesetzt werden. Durch  
die definierte Ausdehnung der erfindungsgemäßen Vorrichtung im  
Knochendefekt und der damit verbundenen Distraction von an der  
Vorrichtung adhärierten Zellen wird eine dreidimensionale Kallus-  
distraktion erzielt. Dadurch entsteht in dem gesamten Defekt durch

Distraktion auf einmal die Vorstufe eines Kallus, der lediglich noch verknöchern muss. Vorteilhafterweise wird dieser Reiz im Wesentlichen viele Zellen, besonders bevorzugt alle Zellen gleichzeitig erreichen. Erfindungsgemäß ist es möglich, auf die Osteoblasten direkt biomechanische Reize zu übertragen, ohne dass Fibroblasten notwendig sind. Die Distraktion kann also auf die Osteoblasten mit vergleichsweise kleinen Kräften wirken.

Die durch die Bewegung, insbesondere Ausdehnung, der erfindungsgemäßen Vorrichtung erzeugten Impulse können als Reiz auf die osteogenen Zellen direkt durch die Vorrichtung oder über das körpereigene Fibringerüst übertragen werden. Die Ummantelung der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann in einer erfindungsgemäßen alternativen Ausführungsform auch ein dreidimensionales Gerüst und/oder Lammellen aufweisen. Dabei können die Impulse dann auch über das dreidimensionale Gerüst und/oder die Lammellen an die osteogenen Zellen übertragen werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann vorteilhafterweise in Verfahren, bevorzugt erfindungsgemäßen Verfahren, zur Knochenregeneration, insbesondere zur dreidimensionalen Kallusdistraktion, verwendet werden.

Die vorliegende Lehre erfasst insbesondere Vorrichtungen und Verfahren zur Knochenregeneration, wobei vorzugsweise Knochen im Kieferbereich und/oder im Parodontalbereich, regeneriert werden sollen.

Insbesondere versteht die vorliegende Erfindung unter dem Begriff der Knochenregeneration auch die Regeneration von Knochendefekten zum Beispiel nach Zystektomie, Tumorchirurgie oder Unfallchi-

rurgie etc., unabhängig von der Topografie, und/oder insbesondere auch die Regeneration kleinerer Knochendefekte, die zum Beispiel durch Parodontitis entstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt überträgt die erfindungsgemäße Vorrichtung biomechanische Impulse, insbesondere Dehnungsreize oder Druckreize, auf die die Vorrichtung umgebenden Zellen, so dass diese um Distanzen von mindestens 0,5  $\mu\text{m}$ , insbesondere von 1  $\mu\text{m}$ , mehr bevorzugt von 2  $\mu\text{m}$ , am meisten bevorzugt von 10  $\mu\text{m}$  bis bevorzugt 100  $\mu\text{m}$ , insbesondere besonders bevorzugt 1000  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 1 cm, am meisten bevorzugt bis zu 10 cm distrahiert oder zusammengedrückt werden. Die erfindungsgemäße Vorrichtung verändert also erfindungsgemäß bevorzugt ihre Länge und/oder Breite um die oben genannten bevorzugten Weiten. Durch diese bevorzugte Weitenänderung in Länge und/oder Breite der erfindungsgemäßen Vorrichtung werden biomechanische Impulse auf die umgebenden Zellen übertragen. Beispielsweise werden Zellen, die an mindestens zwei Haftpunkten an der Vorrichtung anhaften, durch die Weitenänderung gedehnt. Zellen, die die Vorrichtung umgeben, können beispielsweise aber auch durch die Weitenänderung der Vorrichtung einen Druckimpuls erfahren. Auch ist die Weitergabe der Impulse durch das körpereigene Fibrinnetzwerk möglich.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden die biomechanischen Impulse mit einer Distraktionsfrequenz von höchstens 1 mm/Tag übertragen. Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Dehnungsreize mit einer Distraktionsfrequenz von höchstens 1 mm/Tag übertragen. Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Druckreize mit einer Distraktionsfrequenz von höchstens 1 mm/Tag übertragen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht erfindungsgemäß bevorzugt aus einer Ummantelung und einem Quellmittel. Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht erfindungsgemäß bevorzugt aus einer Ummantelung, einem Quellmittel und mindestens einer Lamelle, insbesondere mindestens zwei Lamellen.

Erfindungsgemäß bevorzugt befindet sich das Quellmittel innerhalb der Ummantelung, wird also von der Ummantelung umschlossen. Erfindungsgemäß bevorzugt bildet also die Ummantelung einen Hohlraum, in dem sich das Quellmittel befindet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Teil des Hohlräume, insbesondere der ganze Hohlraum, der durch die Ummantelung gebildet wird, mit dem Quellmittel ausgefüllt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist der ganze Hohlraum, der durch die Ummantelung gebildet wird, mit dem Quellmittel ausgefüllt. Der Hohlraum wird durch die Ummantelung begrenzt, auch wenn die Ummantelung Öffnungen, beispielsweise Poren aufweist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Vorrichtung biodegradierbar. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Komponenten der Vorrichtung, insbesondere die Ummantelung und das Quellmittel, biodegradierbar.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Degradationskinetik der Vorrichtung, insbesondere der Ummantelung und des Quellmittels, an das Zeitschema einer mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung durchzuführenden Distraction angepasst.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel ein Hydrogel.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel fest. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel halbfest. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel flüssig.

Erfindungsgemäß bevorzugt liegt das Quellmittel, insbesondere das  
5 Hydrogel, als Pulver vor.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Hydrogel Carboxymethylzellulose. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das Hydrogel Carboxymethylzellulose. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht das Hydrogel aus einem Polysaccharid. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das  
10 Hydrogel mindestens ein Polysaccharid. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Hydrogel Hyaluronsäure. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das Hydrogel Hyaluronsäure. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das Quellmittel verschiedene Komponenten, insbesondere Mischungen aus den hier offenbarten Komponenten wie Carboxymethylzellulose, Polysacchariden und/oder Hyaluronsäure.  
15

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel biokompatibel. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel bioabbaubar.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel nicht biogen, insbesondere enthält es kein Kollagen beziehungsweise ist kollagenfrei.  
20 Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Quellmittel biogen.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter dem „Volumen“ des Quellmittels das Volumen verstanden, das durch die die Außenflächen des Quellmittels begrenzt wird. Erfindungsgemäß bevorzugt wird das Quellmittel durch die Ummantelung begrenzt.  
25 Das Quellmittel liegt in bevorzugter Form in einem, vorzugsweise ursprünglichen, Ausgangsvolumen vor, das sich durch Kontakt mit

einer Flüssigkeit, insbesondere durch Flüssigkeitsaufnahme, zu einem anderen Volumen ändern kann. Eine Änderung des Volumens bedeutet eine Änderung des Ausgangsvolumens, insbesondere eine signifikante Änderung des Ausgangsvolumens, bevorzugt eine Vergrößerung des Ausgangsvolumens. Die Änderung kann zum Beispiel  
5 eine Änderung des Ausgangsvolumens von mindestens 1%, bevorzugt von 5%, bevorzugt von 10%, bevorzugt von 15%, bevorzugt von 20%, bevorzugt von 30%, bevorzugt von 40%, bevorzugt von 50%, bevorzugt von 60%, bevorzugt von 70%, bevorzugt von 80%, bevor-  
10 zugt von 90%, im Fall einer Vergrößerung bevorzugt von mindestens 100%, bevorzugt von 150%, bevorzugt von 200% oder bevorzugt von 300%, beispielsweise durch Dehnung oder Verformung der Ummantelung, sein.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Volumenänderung des Quellmit-  
15 tels eine Volumenvergrößerung.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung in Abhängigkeit von einer äußeren Kraftereinwirkung vordefiniert und kontrolliert dehn-, schrumpf- und/oder verformbar. Das Material kann plastische oder elastische Eigenschaften haben. Diese Eigenschaften des Materials der Ummantelung erlauben die erfindungsgemäß  
20 vorgesehene Kapazität des von der Ummantelung umgebenen Quellmittels sein Volumen, reversibel oder irreversibel, vordefiniert und kontrolliert zu ändern.

Erfindungsgemäß bevorzugt ändert sich das Ausgangsvolumen des  
25 Quellmittels mit einer vorbestimmten Geschwindigkeit. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Geschwindigkeit, mit der sich das Ausgangsvolumen des Quellmittels ändern kann, höchstens so groß,

dass die an der Vorrichtung haftenden Zellen und/oder die die Vorrichtung umgebenden Zellen höchstens 1,5 mm/Tag, besonders bevorzugt 1,2 mm/Tag, insbesondere 1 mm/Tag, am meisten bevorzugt 0,9 mm/Tag distrahiert und/oder zusammengedrückt werden.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform kann sich das Volumen des Quellmittels vordefiniert und kontrolliert mit einer Geschwindigkeit ändern, bei der eine Dehnung oder Schrumpfung eines Volumens von  $1000 \mu\text{m}^3$  bis  $216000 \mu\text{m}^3$  von höchstens 0,6 mm pro Tag in mindestens eine Raumkoordinate, besonders bevorzugt von höchstens 0,577 mm pro Tag, insbesondere von höchstens 0,55 mm pro Tag, am meisten bevorzugt von höchstens 0,5 mm pro Tag, erfolgt.
- 10 In einer bevorzugten Ausführungsform kann sich das Volumen vordefiniert und kontrolliert mit einer Geschwindigkeit ändern, bei der eine Dehnung oder Schrumpfung eines Volumens von  $1000 \mu\text{m}^3$  bis  $216000 \mu\text{m}^3$  in mindestens eine Raumkoordinate von mindestens 0,01 mm pro Tag, besonders bevorzugt von mindestens 0,1 mm pro Tag, insbesondere von mindestens 0,2 mm pro Tag, am meisten bevorzugt von mindestens 0,5 mm pro Tag, erfolgt.
- 15

- 20 In einer bevorzugten Ausführungsform kann sich das Volumen des Quellmittels vordefiniert und kontrolliert mit einer Geschwindigkeit ändern, bei der eine Dehnung oder Schrumpfung eines zwischen 10  $\mu\text{m}$  und 60  $\mu\text{m}$  langen Abschnitts der Raumdiagonalen des Volumens des Quellmittels von höchstens 0,6 mm pro Tag, besonders bevorzugt von höchstens 0,577 mm pro Tag, insbesondere von höchstens 0,55 mm pro Tag, am meisten bevorzugt von höchstens 0,5 mm pro Tag, erfolgt.
- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform kann sich das Volumen vordefiniert und kontrolliert mit einer Geschwindigkeit ändern, bei der eine Dehnung oder Schrumpfung eines zwi-

schen 10 µm und 60 µm langen Abschnitts der Raumdiagonalen des Volumens des Quellmittels von mindestens 0,01 mm pro Tag, besonders bevorzugt von mindestens 0,1 mm pro Tag, insbesondere von mindestens 0,2 mm pro Tag, am meisten bevorzugt von mindestens 0,5 mm pro Tag, erfolgt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Vorrichtung so gestaltet, dass die Änderung des Ausgangsvolumens des Quellmittels kontinuierlich erfolgen kann. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Vorrichtung so gestaltet, dass die Änderung des Ausgangsvolumens des Quellmittels diskontinuierlich erfolgen kann.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter „vordefiniert und kontrolliert“ eine Änderung des Ausgangsvolumens, insbesondere eine Dehnung oder eine Schrumpfung verstanden, die über eine vorbestimmte Strecke und/oder ein vorbestimmtes Volumen abläuft und deren Geschwindigkeit, also die Dehnungsgeschwindigkeit, Schrumpfungsgeschwindigkeit oder Volumenänderungsgeschwindigkeit ebenfalls vorbestimmt, das heißt bewusst gewählt ist. Erfindungsgemäß kann eine Änderung des Volumens auch lediglich eine Änderung der Form des Volumens sein. Erfindungsgemäß bevorzugt kann auch der Zeitpunkt des Dehnungs-, Schrumpfungs- oder Volumenänderungsbeginns vorbestimmt, das heißt bewusst ausgewählt werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt reagiert die Ummantelung auf die Volumenänderung des Quellmittels durch Dehnung, Verformung und/oder Schrumpfung. Erfindungsgemäß bevorzugt reagiert die Ummantelung auf die Volumenänderung des Quellmittels durch Dehnung. Erfindungsgemäß bevorzugt reagiert die Ummantelung

auf die Volumenänderung des Quellmittels durch Verformung. Erfindungsgemäß bevorzugt reagiert die Ummantelung auf die Volumenänderung des Quellmittels durch Dehnung und Verformung.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einer  
5 „Dehnung“ eine Vergrößerung der Ummantelung entlang mindestens  
einer Raumachse, verstanden. Erfindungsgemäß bevorzugt findet  
die Vergrößerung entlang einer Raumachse statt. Erfindungsgemäß  
bevorzugt findet die Vergrößerung entlang zweier Raumachsen statt.  
Erfindungsgemäß bevorzugt findet die Vergrößerung entlang aller  
10 drei Raumachsen statt.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einer  
„Schrumpfung“ eine Verkleinerung der Ummantelung entlang min-  
destens einer Raumachse, bevorzugt entlang einer Raumachse,  
zweier Raumachsen oder aller drei Raumachsen, verstanden.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die Ummantelung ein Material,  
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyglykolsäure, Poly-  
milchsäure, Poly( $\epsilon$ -caprolacton), Poly( $\beta$ -hydroxybutyrat), Poly( $p$ -  
dioxanon), einem Polyanhydrid oder einer Mischung von diesen, zum  
Beispiel einer Mischung von Polymilchsäure und Polyglykolsäure.  
20 Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die Ummantelung Polymilchsäu-  
re. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die Ummantelung Poly( $\epsilon$ -  
caprolacton). Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die Ummantelung  
ein Carbolacton.

Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das Material der Ummantelung  
25 Copolymere, insbesondere aus zumindest zwei der vorgenannten  
Materialien. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das Material der  
Ummantelung Polymermischungen.

Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Ummantelung aus einem Material, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyglykolsäure, Polymilchsäure, Poly( $\epsilon$ -caprolacton), Poly( $\beta$ -hydroxybutyrat), Poly(p-dioxanon), einem Polyanhydrid oder einer Mischung von diesen.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt besteht das Material der Ummantelung aus Copolymeren aus zumindest zwei der vorgenannten Materialien.

Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Ummantelung aus Polymilchsäure.

- 10 Eine Ummantelung, die Polymilchsäure enthält oder aus Polymilchsäure besteht hat den Vorteil, dass die Polymilchsäure zu kurzkettigen Metaboliten abgebaut wird. Darüber hinaus verleiht Polymilchsäure der Ummantelung eine gewisse Härte.

Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Ummantelung aus Poly( $\epsilon$ -caprolacton).

- 15 Eine Ummantelung, die Poly( $\epsilon$ -caprolacton) enthält oder aus Poly( $\epsilon$ -caprolacton) besteht hat den Vorteil, dass Poly( $\epsilon$ -caprolacton) besonders biokompatibel ist. Auch können lange Ketten aus Poly( $\epsilon$ -caprolacton) gebildet werden. Aus Poly( $\epsilon$ -caprolacton) werden bei der Zersetzung wenige bis keine freien Säuren gebildet.

- 20 Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Ummantelung aus Carbolacton.

Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Ummantelung aus mindestens einem Polymer oder enthält dieses, vorzugsweise aus räumlich vernetzten Polymeren.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung gut verarbeitbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung sterilisierbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Vorrichtung sterilisierbar. Erfindungsgemäß bevorzugt lässt sich das Material der Ummantelung gut an die Regenerationsgeometrie anpassen.  
5 Erfindungsgemäß bevorzugt sind das Material der Ummantelung und/oder die Vorrichtung gut lagerfähig.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung Polyglykolsäure oder enthält diese. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das  
10 Material der Ummantelung Polymilchsäure oder enthält diese. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung Poly( $\epsilon$ -caprolacton) oder enthält dieses. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung Poly( $\beta$ -hydroxybutyrat) oder enthält dieses. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung  
15 Poly(p-dioxanon) oder enthält dieses. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung mindestens ein Polyanhydrid oder enthält dieses. Erfindungsgemäß bevorzugt können auch andere geeignete Materialien verwendet werden. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht das Material der Ummantelung aus mindestens einem  
20 Polylactit und mindestens einem Polyglykolid. Erfindungsgemäß bevorzugt können durch die Kombination und Variation von Lactit- und Glykolidanteilen Copolymere mit unterschiedlichen physikalischen und mechanischen Eigenschaften hergestellt und als Material der Ummantelung eingesetzt werden.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Material der Ummantelung bestimmte gummielastische Eigenschaften und ist mechanisch stabil genug, um den im Defektbereich des Knochens herrschenden Gewebedruck zu überwinden. Insbesondere ist das Material der Um-

ummantelung in bevorzugter Ausführungsform in der Lage, einen effektiven Gewebsdruck des ihn umgebenden Gewebes von bis zu 9.5 mm Hg zu widerstehen.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung anisotrop. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter „Anisotropie“ die räumliche Variation der makroskopischen mechanischen Eigenschaften verstanden.

10 Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung nicht biogen, insbesondere enthält sie kein Kollagen beziehungsweise ist kollagenfrei. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung biogen.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung mindestens eine zelladhäsive Eigenschaft, das heißt sie ist in der Lage, Zellen, insbesondere Osteoblasten, Fibroblasten und/oder Endothelzellen, zu binden, vorzugsweise spezifisch und selektiv zu binden. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die zelladhäsive Eigenschaft der Ummantelung durch ihre Oberflächenbeschaffenheit bestimmt.

20 Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung biokompatibel. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung bioabbaubar. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Ummantelung und/oder das Quellmittel bioabbaubar.

25 Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung bedeutet „bioabbaubar“, dass das Material durch Hydrolyse, Polymerauflösung, enzymatische Degradation, und/oder Dissoziation der Materialbestandteile degradiert beziehungsweise resorbiert werden kann, vorzugsweise in einen Organismus, zum Beispiel einem menschlichen oder tierischen Organismus. Erfindungsgemäß bevorzugt haben die De-

gradationsprodukte der Vorrichtung ein Molekulargewicht von höchstens 50000 g/mol, besonders bevorzugt von höchstens 40000 g/mol. Somit können sie auf normalem Weg ausgeschieden werden.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt wird die bioabbaubare Vorrichtung in einem Organismus innerhalb einer Resorptionszeit von zwei Jahren, besonders bevorzugt innerhalb von einem Jahr, insbesondere innerhalb von einem Monat, am meisten bevorzugt innerhalb von zwei Wochen, abgebaut.

10 Erfindungsgemäß bevorzugt beginnt die Resorption nach 6 Wochen nach dem Einbringen der Vorrichtung in einen Organismus.

15 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt beträgt die Resorptionszeit der Vorrichtung, insbesondere der Ummantelung und/oder des Quellmittels, mindestens vier Wochen, besonders bevorzugt mindestens acht Wochen, insbesondere sechzehn Wochen, am meisten bevorzugt mindestens zweiunddreißig Wochen. Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Resorptionszeit der Vorrichtung höchstens zweiundfünfzig Wochen, besonders bevorzugt höchstens achtunddreißig Wochen, stärker bevorzugt höchstens sechzehn Wochen, am meisten bevorzugt höchstens acht Wochen.

20 Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Material der Ummantelung eine Dichte von 1 bis 5 g/cm<sup>3</sup>. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Material der Ummantelung eine Steifigkeit, Dehnbarkeit, Festigkeit von 1000 bis 8000 MPa. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Material der Ummantelung ein E-Modul von 50 bis 500 GPa. Erfindungsgemäß  
25 bevorzugt hat das Material der Ummantelung eine Bruchdehnung von 0,2 bis 10%.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung vor dem Einbringen in einen Defektbereich eines Knochens außen mit Zellen, insbesondere Endothelzellen und/oder Osteoblasten und/oder Fibroblasten, beschichtet.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt besteht das Material der Ummantelung aus mindestens einem Faserverbundwerkstoff oder enthält dieses. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht das Material der Ummantelung aus Fasern eines Faserverbundwerkstoffs oder enthält diese. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung optional
- 10 von einer thermoplastischen Matrix ummantelt oder in diese eingebettet. Erfindungsgemäß bevorzugt wird dadurch ein mechanischer Schutz der Fasern bei Druck- und Scherbeanspruchung, Festigkeit bei Beanspruchung und Schutz des Empfängergewebes vor den integrierten Faserpartikeln bereitgestellt. Die Erfindung sieht insbesondere optional eine Versiegelung der 3D-Fasengerüstoberfläche
- 15 vor. Die Fasern können bevorzugt in eine Matrix mit zum Beispiel unterschiedlicher Schichtdicke eingebettet sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind in dem Material der Ummantelung Fasern eines Faserverbundwerkstoffs in einer Polymermatrix ganz oder teilweise
- 20 eingebettet.

Die Eigenschaften der Faserverbundwerkstoffe mit oder ohne Matrix können erfindungsgemäß bevorzugt durch den Faservolumengehalt und durch die Orientierung der Fasern in der Faserarchitektur bestimmt werden. Dadurch können auch erfindungsgemäß bevorzugt

25 die Festigkeit und das E-Modul der erfindungsgemäßen Ummantelung bestimmt werden.

- Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mittels Dünnschicht-technologie beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mittels Vakuum-, Plasma- oder Ionentechnik beschichtet.
- 5 Durch eine erfindungsgemäß bevorzugte Beschichtung kann eine erwünschte Proteinadsorption gezielt beeinflusst werden. Weiterhin kann durch die Beschichtung mit antithrombogenen Oberflächen eine Verbesserung der Blutverträglichkeit erzielt werden. Durch eine erfindungsgemäß bevorzugte dünne Beschichtung kann eine Zellad-
- 10 häsion an die Ummantelung und eine Beeinflussung des Zellwachstums der adhären Zellen gezielt gesteuert werden. Durch eine erfindungsgemäß bevorzugte Beschichtung können die elektrischen Eigenschaften der Oberfläche der Ummantelung gezielt verändert werden.
- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt können die Fasern eines Faserverbundwerkstoffs beschichtet werden, damit die Zelladhäsion erhöht wird. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Fasern mit Titan beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit Titan beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Fasern mit Titan-
- 20 oxid beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit Titanoxid beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Fasern mit Natriumalginat beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit Natriumalginat beschichtet.
- Um eine möglichst effektive Verwendung der erfindungsgemäßen
- 25 Vorrichtung zu ermöglichen, müssen Osteoblasten gut an die Außenseite der Vorrichtung binden können. Durch eine verbesserte Adhäsion zwischen der Ummantelung und Osteoblasten werden bei der Verwendung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, insbesonde-

re in einem erfindungsgemäßen Verfahren, mehr Osteoblasten durch die Vorrichtung mit einem oder mehreren biomechanischen Impulsen aktiviert. Daher ist erfindungsgemäß bevorzugt vorgesehen die Ummantelung oder die Beschichtung der Ummantelung so zu gestalten, dass eine möglichst gute Osteoblastenbindung an die Ummantelung erfolgen kann. Die Adhäsionsbindung der Osteoblasten an die Ummantelung ist erfindungsgemäß bevorzugt so stark, dass die Bindung während eines Teils der Volumenausdehnung, besonders bevorzugt während der gesamten Volumenausdehnung des Quellmittels, insbesondere bei Verwendung der Vorrichtung in einem erfindungsgemäßen Verfahren, aufrechterhalten wird.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung glatt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Beschichtung der Ummantelung glatt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung rau. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Beschichtung der Ummantelung rau. Durch eine erfindungsgemäß bevorzugte raue Oberfläche steht eine größere Oberfläche zur Bindung der Osteoblasten zur Verfügung.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit Hydroxylapatit beschichtet. Eine erfindungsgemäß bevorzugte Beschichtung mit Hydroxylapatit ermöglicht eine bindungsfördernde Adsorption von Proteinen.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit einem Hydrogel beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrogelschicht dünn.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit mindestens einem Protein beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das mindestens eine Protein die Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp, also RGD. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit mindestens einem Peptid beschichtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das  
5 mindestens eine Peptid ein Peptid, das die Zelladhäsion initiiert. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das mindestens eine Peptid ein RGD-Peptid. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das mindestens eine Peptid synthetisch hergestellt. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält das min-  
10 destens eine Peptid die Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp, also RGD. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht das mindestens eine Peptid aus der Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp, also RGD.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung mit sternförmigen Polyethylen-Glykol-Polymeren (Star-PEG) beschichtet.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt ist das mindestens eine Protein an die Polyethylen-Glykol-Polymerbeschichtung, besonders bevorzugt kovalent, gebunden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das mindestens eine Peptid an die Polyethylen-Glykol-Polymerbeschichtung, besonders bevorzugt kovalent, gebunden.

20 Die Adhäsion von Osteoblasten ist ein Rezeptor-vermittelter Kontakt zwischen den Molekülen der extrazellulären Matrix und den Aktinfasern des Cytoskeletts. Diese Region wird auch als fokale Kontaktzone bezeichnet. In den fokalen Kontakten sind sowohl Moleküle, die für eine Bindung sorgen, als auch Moleküle, die für eine Signaltrans-  
25 duktion verantwortlich sind. Die Ausbildung der fokalen Adhäsion ist hauptsächlich durch Integrine bedingt. Die Integrine unterscheiden sich durch ihre Bioaffinität von anderen Zelloberflächenrezeptoren.

Adhäsionsproteine in Form von ultradünner Beschichtung auf der Ummantelung erleichtern die Adhäsionsbindung von Osteoblasten an die erfindungsgemäße Vorrichtung. Fibronectin ist ein extrazelluläres Adhäsionsprotein mit mehreren spezifischen Bindungsstellen für Rezeptoren und dient somit zur Bindung der Osteoblasten an die extrazelluläre Matrix. Fibronectin ist ein großes Glykoprotein, das als Dimer aus zwei nahezu identischen Untereinheiten besteht. Fibronectin besteht aus etwa 90 Aminosäuren. Die zellbindende Stelle von Fibronectin wurde als Tripeptidsequenz Arg-Gly-Asp (RGD) identifiziert.

Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Ummantelung aus einem Faserverbund aus Endlosfasern oder enthält diesen. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung aus einem Faserverbundwerkstoff aus unterschiedlich orientierten Schichten aufgebaut. Erfindungsgemäß bevorzugt kann die Schichtabfolge der Fasern symmetrisch zur Mittelebene der Ummantelung oder zufällig oder in Zwischenstufen davon erfolgen. Erfindungsgemäß bevorzugt stellen Fasern eines Faserverbundwerkstoffs das hauptlasttragende Element der Ummantelung mit thermoplastischer Matrix dar. Aufgrund ihres höheren E-Moduls und höherer Festigkeit bestimmen die Fasern weitergehend die mechanischen Eigenschaften des Verbundes.

Erfindungsgemäß bevorzugt zeichnet sich die Vorrichtung und insbesondere die Ummantelung durch seine/ihre Biofunktionalität aus. Bei der Biofunktionalität sind die physikalischen, mechanischen und/oder biologischen Eigenschaften in Funktion mit der zeitlichen biomechanischen Reizabgabe wichtig.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Oberfläche der Ummantelung chemisch modifiziert. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Oberfläche der Ummantelung durch reaktive Moleküle oder Molekülgruppen chemisch modifiziert. Erfindungsgemäß bevorzugt können die Moleküle oder Molekülgruppen, mit denen die Oberfläche der Ummantelung chemisch modifiziert ist, mit Ankerproteinen der extrazellulären Matrix von Zellen reagieren. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Oberfläche der Ummantelung hydrophil. Hydrophile Oberflächen erlauben eine bessere Adhäsion für Zellen als hydrophobe.

10 Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung eine Stärke von mindestens 0,01 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung eine Stärke von höchstens 1 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung eine Stärke von mindestens 0,05 mm und höchstens 0,5 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung eine Stärke von etwa 0,1 mm.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung für eine Flüssigkeit durchlässig. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung für Wasser durchlässig. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung porös. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung Poren, die für Wasser und für Feststoffe, beispielsweise Proteine und Zucker, mit einer Masse von unter 100 kDa, besonders bevorzugt von unter 50 kDa, durchlässig sind. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung Poren, die für Feststoffe, beispielsweise Proteine und Zucker, mit einer Masse von über 50 kDa, besonders bevorzugt von über 100 kDa, insbesondere von über 150 kDa, nicht durchlässig sind. Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Poren eine Größe von höchstens 2  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von höchstens 1  $\mu\text{m}$ . Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Poren eine Größe von höch-

tens 0,5  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von höchstens 0,1  $\mu\text{m}$ . Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Poren eine Größe von mindestens 0,01  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von mindestens 0,05  $\mu\text{m}$ . Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Poren eine Größe von mindestens 0,1  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von mindestens 0, 5  $\mu\text{m}$ . Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Poren eine Größe von 1  $\mu\text{m}$ .

Die Poren ermöglichen das Eindringen einer Flüssigkeit durch die Ummantelung in die Vorrichtung zu dem Quellmittel. Durch die in die Vorrichtung eindringende Flüssigkeit wird eine Volumenveränderung, insbesondere eine Volumenvergrößerung des Quellmittels ausgelöst.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Poren offen. Die Poren können aber auch erfindungsgemäß ebenso bevorzugt mit einem resorbierbaren Film verschlossen sein. Der resorbierbare Film ist bevorzugt gegen einen Konzentrationsgradienten verschlossen. Erfindungsgemäß bevorzugt wird der resorbierbare Film bei Gebrauch der Vorrichtung resorbiert, insbesondere schnell resorbiert, so dass durch die Poren eine Flüssigkeit in die Vorrichtung gelangen kann.

Erfindungsgemäß bevorzugt umschließt die Ummantelung das Quellmittel komplett. Die Ummantelung kann beispielsweise eine Kapsel um das Quellmittel bilden. Die Ummantelung kann aber auch röhrenartig sein mit jeweils verschlossenen Enden, zum Beispiel verklemmten Enden.

Erfindungsgemäß bevorzugt umschließt die Ummantelung das Quellmittel nicht komplett, das heisst partial. Die Ummantelung kann beispielsweise eine an einem oder an beiden Enden offene röhrenartige Form bilden, in der sich das Quellmittel befindet.

Erfindungsgemäß bevorzugt bestimmt die Ummantelung die Form der Vorrichtung.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung eine Länge und/oder Breite von bis zu 10 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung eine Länge und/oder Breite von 0,1 bis 10 mm, insbesondere von 0,5 mm bis 5 mm, besonders bevorzugt von 1 mm bis 2 mm. Es kann aber auch alternativ vorgesehen sein, die Ummantelung kleiner als 1 mm in Länge und/oder Breite auszugestalten. Es kann aber auch alternativ vorgesehen sein, die Ummantelung größer als 10 mm in Länge und/oder Breite auszugestalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung die Form eines Röhrchens. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung röhrenförmig.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das aus der Ummantelung gebildete Röhrchen gerade.

Erfindungsgemäß bevorzugt bildet das durch die Ummantelung gebildete Röhrchen einem Ring, dadurch, dass dessen beiden Enden miteinander verbunden sind. Bevorzugt können auf diese Weise gebildete Röhren in Ringform auch in gegebenenfalls miteinander verketteter Form vorliegen.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen einen Durchmesser von 0,5 mm bis 5 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen einen Durchmesser von mindestens 0,5 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen einen Durchmesser von 1 mm bis 3 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen einen Durchmesser von 1 mm bis 2 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das

Röhrchen einen Durchmesser von 2 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen einen Durchmesser von 3 mm. Das Röhrchen kann auch in der Längenverteilung verschiedene Durchmesser, insbesondere erfindungsgemäß bevorzugte Durchmesser aufweisen.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von 0,5 cm bis 15 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von 0,5 cm bis 5 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von 1 cm bis 2 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von 5 cm bis 10 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von mindestens 1  
10 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von 10 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Röhrchen eine Länge von mehr als 10 cm.

Die Ummantelung, insbesondere wenn sie röhrenförmig ist, kann  
15 alternativ als Schlauch ausgebildet sein, der mehr als 5 cm, insbesondere mehr als 10 cm lang ist. Der Schlauch kann dann bei Bedarf in einzelne Längenabschnitte zerteilt werden, die eine gewünschte Länge aufweisen, um die Vorrichtung zur Distraction zu verwenden.

Erfindungsgemäß bevorzugt bezieht sich die Länge des Röhrchens  
20 auf den Ausgangszustand.

Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich das Röhrchen durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels. Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich das Röhrchen durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels auf etwa das 1,5-fache bis 3-fache. Erfindungsgemäß  
25 bevorzugt verlängert sich das Röhrchen durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels auf etwa das doppelte.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein ursprünglich 1 cm langes Röhrchen nach Gebrauch durch die Volumenvergrößerung etwa 1,5 bis 3 cm lang, insbesondere etwa 2 cm lang.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung die Form einer Kapsel. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Ummantelung kapselförmig.

Geeignete Kapselformen sind dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Kapsel aus einem Teil. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die Kapsel aus zwei Teilen, insbesondere zwei Hälften, die in bekannter Weise aufeinander geschoben sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Kapsel die Form eines Quaders, insbesondere die Form eines Würfels. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Kapsel rund, beispielsweise eiförmig oder torpedoförmig. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Kapsel die Form eines Ellipsoids oder die Form einer Kugel.

Erfindungsgemäß bevorzugt bildet die kapselförmige Ummantelung eine Makrokapsel. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Makrokapsel ein Volumen von  $0,5 \text{ cm}^3$  bis  $2 \text{ cm}^3$ , besonders bevorzugt von etwa  $1 \text{ cm}^3$ , insbesondere von  $1 \text{ cm}^3$ . Erfindungsgemäß bevorzugt bezieht sich das Volumen der Makrokapsel auf den Ausgangszustand.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Makrokapsel als Würfel eine Seitenlänge von 1 cm.

Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich mindestens eine Seite, insbesondere eine Seite, der Makrokapsel durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels. Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert

sich die mindestens eine Seite der Makrokapsel durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels auf etwa das 1,5-fache bis 3-fache. Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich die mindestens eine Seite der Makrokapsel durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels auf etwa das doppelte.

Erfindungsgemäß bevorzugt bildet die kapselförmige Ummantelung eine Mikrokapsel. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Mikrokapsel ein Volumen von  $0,5 \text{ mm}^3$  bis  $3 \text{ mm}^3$ , besonders bevorzugt von etwa  $1 \text{ mm}^3$ , insbesondere von  $1 \text{ mm}^3$ . Erfindungsgemäß bevorzugt bezieht sich das Volumen der Mikrokapsel auf den Ausgangszustand.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Mikrokapsel als Würfel eine Seitenlänge von 0,5 mm bis 3 mm, insbesondere von 1 mm bis 2 mm.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Mikrokapsel als Kugel oder Ellipsoid einen Durchmesser von 0,5 mm bis 3 mm, insbesondere von 1 mm bis 2 mm.

Erfindungsgemäß bevorzugt beziehen sich die Seitenlänge und der Durchmesser der Mikrokapsel auf den Ausgangszustand.

Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich mindestens eine Seite, insbesondere eine Seite der Mikrokapsel durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels. Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich die mindestens eine Seite der Mikrokapsel durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels auf etwa das 1,5-fache bis 3-fache. Erfindungsgemäß bevorzugt verlängert sich die mindestens eine Seite der Mikrokapsel durch die Volumenvergrößerung des Quellmittels auf etwa das doppelte.

Wie bereits erwähnt, kann die Volumenänderung des Quellmittels erfindungsgemäß bevorzugt eine Verformung der Ummantelung bewirken. Erfindungsgemäß bevorzugt kann die Ummantelung bestimmte Abschnitte oder Teile aufweisen, die eine Verformung, insbesondere eine gerichtete Verformung, ermöglichen. Beispielsweise kann ein solcher Abschnitt oder Teil der Ummantelung die zieharmonikaartige Form eines Faltenbalgs oder Faltenschlauchs haben.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat mindestens ein Teil der Ummantelung die Form eines Faltenbalgs.

10 Erfindungsgemäß bevorzugt hat mindestens ein Teil der Ummantelung die Form eines Faltenschlauchs.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung die Form eines Faltenbalgs.

15 In einer erfindungsgemäßen alternativen Ausführungsform kann die Ummantelung, insbesondere wenn sie röhren- oder kapselförmig ist, mehrere Abschnitte aufweisen, die die Form eines Faltenbalgs oder eines Faltenschlauchs haben. Insbesondere bei längeren Ummantelungen, beispielsweise mit einer Länge von über 1 cm oder sogar von 10 cm und mehr, können mehrere Abschnitte in Form eines Faltenbalgs oder eines Faltenschlauchs vorgesehen sein.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung die Form eines Faltenschlauchs.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die röhrenförmige Ummantelung die Form eines Faltenbalgs oder Faltenschlauchs.

Der als Faltenbalg oder Faltenschlauch geformte Teil der Ummantelung kann wie der gleichartige Teil eines Knickstrohhalmes auseinandergezogen oder zusammengeschoben werden.

Der Faltenbalg oder Faltenschlauch besteht bevorzugt aus mindestens einer, besonders bevorzugt mindestens zwei, insbesondere einer Vielzahl von Falten.

Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Falten des Faltenbalgs oder Faltenschlauchs eine Länge von 0,5 mm bis 2 mm, gerechnet vom inneren Umfang der Ummantelung hin zum distalen Ende der Falten, die gleichsam den äußeren Umfang bilden. Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Falten des Faltenbalgs oder Faltenschlauchs eine Länge von 1 mm.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist der mindestens eine als Faltenbalg oder Faltenschlauch geformte Teil der Ummantelung im Ausgangszustand, also vor Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung, zusammengeschoben. Durch die Volumenänderung, insbesondere Volumenvergrößerung des Quellmittels wird der bevorzugte mindestens eine als Faltenbalg oder –schlauch geformte Teil der Ummantelung auseinandergeschoben.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist mindestens ein Faltenbalg oder Faltenschlauch in einer kapselförmigen Ausführungsform der Ummantelung vorgesehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist mindestens ein Faltenbalg oder Faltenschlauch in einer röhrenförmigen Ausführungsform der Ummantelung vorgesehen.

Der Faltenbalg oder Faltschlauch schiebt sich bei Verwendung der Vorrichtung durch die Volumenvergrößerung auseinander und führt somit zu einer Formveränderung der Ummantelung, insbesondere zu einer Verlängerung einer röhrenförmigen oder einer kapselförmigen Ummantelung.

Die Formveränderung oder Größenveränderung der Ummantelung kann aber auch durch Dehnung oder Schrumpfung der Ummantelung verursacht werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt drückt das Quellmittel die röhrenförmige Ummantelung nur in Längsrichtung, insbesondere mit Hilfe mindestens eines Faltenbalgs oder Faltschlauchs, auseinander. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Ummantelung, insbesondere ein röhrenförmige Ummantelung, durch die Volumenveränderung des Quellmittels nicht ausgebeult.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Außenfläche der Ummantelung, insbesondere durch Anordnung von Konturen, vergrößert. Diese Vergrößerung erhöht nicht nur die für die Zellen verfügbare Oberfläche, sondern beeinflusst auch die Organisation des Zellwachstums.

In einer erfindungsgemäß bevorzugten alternativen Ausführungsform ist die Außenfläche der Ummantelung durch ein gitterartiges Gerüst vergrößert. Das Gerüst kann die Ummantelung ganz oder zumindest teilweise umgeben. Das Gerüst kann mit der Ummantelung verbunden sein, insbesondere an der Ummantelung befestigt sein. Das Gerüst kann also auch Bestandteil der Ummantelung sein. Das Gerüstmaterial kann beispielsweise ein für die Ummantelung geeignetes Material sein. Es kann in einer besonderen Ausführungsform das gleiche Material sein, wie das für die Ummantelung verwendete Ma-

terial. Bei einer Volumenveränderung, insbesondere Volumenvergrößerung der Ummantelung verändert sich somit auch das Volumen des von dem Gerüst umgebenen Raums. Das Gerüst kann ein dreidimensionales Gitternetz bilden, das die Impulse von der sich im  
5 Volumen verändernden, insbesondere vergrößernden Ummantelung auf die osteogenen Zellen überträgt, die an dem Gitternetz anhaften.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Außenfläche der Ummantelung durch Lamellen vergrößert. In bevorzugter Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Lamellen stäbchen- oder röhrenartig  
10 ausgebildete Fortsätze. In einer weiteren, besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Lamellen flächig ausgebildete Fortsätze, insbesondere wandartige, plättchenartige, blattartige, fächerartige, flügelartige oder sonstig flächig ausgebildete Fortsätze. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die Lamellen oberflächenvergrößert, insbesondere durch Lamellenunterstrukturen, Verzweigungen,  
15 Ausstülpungen oder netzartigen Strukturen.

Erfindungsgemäß bevorzugt trägt die Außenseite der Ummantelung mindestens eine Lamelle. Erfindungsgemäß bevorzugt trägt die Außenseite der Ummantelung mindestens zwei Lamellen. Erfindungsgemäß bevorzugt trägt die Außenseite der Ummantelung eine Vielzahl von Lamellen. Erfindungsgemäß bevorzugt trägt die Außenseite der Ummantelung 2 bis 20 Lamellen.  
20

Erfindungsgemäß bevorzugt kann die mindestens eine Lamelle Bestandteil der Ummantelung sein. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die mindestens eine Lamelle aus dem gleichen Material wie die  
25 Ummantelung.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle nicht Bestandteil der Ummantelung. Erfindungsgemäß bevorzugt besteht die mindestens eine Lamelle aus einem anderen Material als die Ummantelung.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle Teil einer röhrenförmigen Ummantelung. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle Teil einer kapselförmigen Ummantelung.

- 10 Erfindungsgemäß bevorzugt liegen die mindestens zwei Lamellen parallel zueinander.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle starr.

- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle im Querschnitt rund. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle im Querschnitt rechteckig. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die mindestens eine Lamelle im Querschnitt quadratisch. Die mindestens eine Lamelle kann jedoch auch jede andere geometrische Figur haben, beispielsweise im Querschnitt oval oder vieleckig.

- 20 Erfindungsgemäß bevorzugt umgibt die mindestens eine Lamelle die Ummantelung so, dass die Ummantelung in der Mitte der Lamellenfläche liegt. Die Lamelle umgibt demgemäß den gesamten Umfang der Ummantelung und erstreckt sich in distale Richtung davon.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle eine Seitenlänge von 0,2 bis 2 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle eine Seitenlänge von 0,5 bis 1 cm. Erfindun-

gemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle eine Seitenlänge von 1 cm.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle einen Durchmesser von 0,2 bis 2 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die  
5 mindestens eine Lamelle einen Durchmesser von 0,5 bis 1,5 cm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle einen Durchmesser von 1 cm.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle eine Stärke von 0,05 mm bis 0,5 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die  
10 mindestens eine Lamelle eine Stärke von 0,1 mm bis 0,3 mm. Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle eine Stärke von 0,2 mm.

Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle keine Poren.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt hat die mindestens eine Lamelle Poren. Die mindestens eine Lamelle ist also erfindungsgemäß bevorzugt perforiert. Erfindungsgemäß bevorzugt haben die Poren einen Durchmesser von 0,5 bis 2 mm, besonders bevorzugt von etwa 1 mm, insbesondere von 1 mm.

20 Erfindungsgemäß bevorzugt hat die Ummantelung keine Lamellen.

In einer bevorzugten, alternativen Ausführungsform der Erfindung können zwei, mehrere oder viele erfindungsgemäße Vorrichtungen, umfassend eine Ummantelung und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, über ein Gerüst und/oder über Lamellen miteinander verbunden sein. Es können also, zwei, drei, vier, fünf bis  
25

bis zehn, mehr als zehn oder viele erfindungsgemäße Vorrichtungen über ein Gerüst, beispielsweise einem Gitternetz, miteinander verbunden sein. Es können aber auch, zwei, drei, vier, fünf bis zehn, mehr als zehn oder viele erfindungsgemäße Vorrichtungen über eine  
5 oder mehrere Lammellen miteinander verbunden sein. Es können insbesondere mindestens zwei erfindungsgemäße Vorrichtungen über ein Gerüst, beispielsweise einem Gitternetz, miteinander verbunden sein. Es können aber auch mindestens zwei erfindungsgemäße Vorrichtungen über eine oder mehrere Lammellen miteinander  
10 verbunden sein. Die Erfindung betrifft also auch eine Vorrichtung zur Regeneration eines Knochens, umfassend mindestens zwei oben beschriebene Vorrichtungen, wobei die mindestens zwei Vorrichtungen über mindestens eine Lammelle miteinander verbunden sind. Die Erfindung betrifft also auch eine Vorrichtung zur Regeneration  
15 eines Knochens, umfassend mindestens zwei oben beschriebene Vorrichtungen, wobei die mindestens zwei Vorrichtungen über ein Gerüst, insbesondere ein Gitternetz miteinander verbunden sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt kann eine Mehrzahl von Vorrichtungen auch in Form eines Granulats vorliegen. Dabei sind die Grundeinheiten  
20 des Granulats, also die einzelnen Vorrichtungen, identisch oder ähnlich aufgebaut, aber nicht in einer Superstruktur zusammengefasst. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die einzelnen Granulatpartikel, also die einzelnen Vorrichtungen, mit einem bioabbaubaren Kleber miteinander fixiert und können so in den Defekt eingebaut werden.  
25

Die Erfindung betrifft auch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, wobei eine Umhüllung aus mindestens einem biokompatiblen Material geformt

wird und vor, während oder nach dem Formen der Ummantelung in die Ummantelung ein Quellmittel eingebracht wird, wobei die Ummantelung kontrolliert in Abhängigkeit von einer Krafteinwirkung verform-, dehn- und/oder schrumpfbar ist. Erfindungsgemäß bevorzugt wird das Quellmittel nach dem Formen der Ummantelung eingebracht.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird das Quellmittel in Pulverform eingefüllt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Material der Ummantelung nicht biogen.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Ummantelung nach dem Einbringen des Quellmittels verschlossen, insbesondere durch Verklemmen verschlossen.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines biokompatiblen Materials, das vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer inneren oder äußeren Krafteinwirkung verform-, dehn- und/oder schrumpfbar ist und eine zelladhäsive Eigenschaft hat, zur Herstellung einer Vorrichtung, umfassend eine Ummantelung aus dem biokompatiblen Material und ein von dieser umschlossenes Quellmittel, zur Regeneration eines Knochens, wobei die Vorrichtung in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht werden kann beziehungsweise wird.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines biokompatiblen Materials, das vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer äußeren Krafteinwirkung verform-, dehn- und/oder schrumpfbar ist, zur Herstellung einer Vorrichtung, umfassend eine Ummantelung

aus dem biokompatiblen Material und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, zur Regeneration eines Knochens, wobei die Vorrichtung in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird. Erfindungsgemäß bevorzugt hat das Material eine zelladhäsive  
5 Eigenschaft.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung oder eines erfindungsgemäßen Granulats zur Herstellung eines Kits zur Knochenregeneration. Erfindungsgemäß bevorzugt enthalten die genannten Kits mindestens ein chirurgisches  
10 Instrument, besonders bevorzugt mindestens einen Applikator, zum Beispiel eine Spritze, und eine Kapsel zur Aufnahme der Vorrichtung, zum Beispiel der Vorrichtung in Granulatform. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält der Kit eine Gebrauchsanleitung. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält der Kit eine Verpackung, besonders bevor-  
15 zugt eine Verpackung, die eine sterile Lagerung der Vorrichtung ermöglicht. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält der Kit einen Kleber, insbesondere einen Kleber zum Fixieren der Vorrichtung in einem Knochendefekt.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Regeneration eines  
20 Knochens, wobei mindestens eine Vorrichtung, umfassend eine Ummantelung und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, wobei die Ummantelung biokompatibel ist und vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer Kraftereinwirkung dehn- und/oder schrumpfbar ist, und wobei die Kraftereinwirkung durch eine Volumen-  
25 veränderung des Quellmittels ausgelöst wird, in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird und wobei die Ummantelung durch eine Volumenveränderung des Quellmittels einer Kraftereinwirkung ausgesetzt wird.

Die Erfindung löst das ihr zugrunde liegende technische Problem auch und betrifft daher auch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Regeneration eines Knochens, wobei mindestens ein vorgenannte erfindungsgemäße Vorrichtung, umfassend eine Ummantelung und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird, wobei die Ummantelung biokompatibel ist, vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer Krafteinwirkung dehn- und/oder schrumpfbar ist und eine zel-ladhäsive Eigenschaft, insbesondere für Osteoblasten, Fibroblasten und/oder Endothelzellen hat, und wobei die Krafteinwirkung durch eine vordefinierte und kontrollierte Volumenveränderung des Quellmittels ausgelöst wird.

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Knochenregeneration wird demgemäß in einer bevorzugten Ausführungsform eine Vorrichtung, insbesondere ein erfindungsgemäße Vorrichtung, in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht. In diesem Defektbereich wird die Vorrichtung von einem Blutkoagel eingeschlossen, das heißt die Ummantelung der Vorrichtung kontaktiert die im Blutkoagel enthaltenen autologen Zellen. Nach dem Einbringen der Vorrichtung in den Defektbereich eines Knochens wird eine Volumenveränderung, also insbesondere eine Volumenverkleinerung oder –vergrößerung, des Quellmittels durch eine Flüssigkeit ausgelöst. Diese führt zur Ausdehnung und/oder Formveränderung und somit zu der erwünschten biomechanischen Reizung der angelagerten osteogenen Zellen und so zur Distraction und damit Knochenregeneration. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Krafteinwirkung innerhalb des Körpers, insbesondere innerhalb des Knochendefekts.

Erfindungsgemäß bevorzugt kann die Volumenänderung des Quellmittels in verschiedenen Größenordnungen liegen. Sie liegt bevorzugt bei etwa 10 % der Längenausdehnung der an die Vorrichtung anhaftenden Zellen beziehungsweise Zellgruppen.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Änderung der Dehnungsstrecke mindestens 0,5  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt mindestens 1  $\mu\text{m}$ , mehr bevorzugt mindestens 10  $\mu\text{m}$ , noch mehr bevorzugt mindestens 100  $\mu\text{m}$ , sehr bevorzugt mindestens 1000  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt mindestens 10 mm, am meisten bevorzugt mindestens  
10 100 mm.

- Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Änderung der Dehnungsstrecke höchstens 100 mm, besonders bevorzugt höchstens 10 mm, mehr bevorzugt höchstens 1000  $\mu\text{m}$ , noch mehr bevorzugt mindestens 100  $\mu\text{m}$ , sehr bevorzugt höchstens 10  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt höchstens 1  $\mu\text{m}$ , am meisten bevorzugt höchstens 0,5  $\mu\text{m}$ .  
15

Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Distraktionsstrecke 5 mm bis 10 mm.

- Erfindungsgemäß bevorzugt muss die Distraktionskraft der Vorrichtung größer sein als die Schrumpfkraft des Fibringerüsts oder des Blutkoagels.  
20

- Erfindungsgemäß bevorzugt beginnt die Distraktion durch die Verformung, Dehnung oder Schrumpfung der Vorrichtung 1 Tag nach dem Einbringen der Vorrichtung in den Knochendefekt. Erfindungsgemäß bevorzugt beginnt die Distraktion durch die Verformung, Dehnung oder Schrumpfung der Vorrichtung eine Woche nach dem Einbringen der Vorrichtung in den Knochendefekt.  
25

Der Beginn der Distraction kann beispielsweise durch die Resorptionsgeschwindigkeit von Verschlüssen der Poren in der Ummantelung, beispielsweise durch resorbierbare Filme, vorherbestimmt und somit gesteuert werden.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt findet die Distraction über einen Zeitraum von mehreren Tagen, insbesondere über einen Zeitraum von 5 bis 20 Tagen, besonders bevorzugt über einen Zeitraum von etwa 10 Tagen, insbesondere von 10 Tagen, statt.

Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Geschwindigkeit der Änderung des Volumens mindestens so viel, dass an der Vorrichtung anhaftende Zellen mindestens 1  $\mu\text{m}/\text{Tag}$  distrahiert werden. Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Geschwindigkeit der Änderung des Volumens so viel, dass an der Vorrichtung anhaftende Zellen zwischen 0,5 mm/Tag und 1 mm/Tag distrahiert werden. Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Geschwindigkeit der Änderung des Volumens höchstens so viel, dass an der Vorrichtung anhaftende Zellen beziehungsweise osteogenes, kallusgebendes Gewebe höchstens 1 mm/Tag distrahiert werden. Eine schnellere Distractionsfrequenz als 1 mm/Tag führt zur Differenzierung von Bindegewebe anstelle von Knochen. Durch die Volumenveränderung übermittelt die Vorrichtung an die im Blutkoagel enthaltenen und an der Vorrichtung adhären Zellen biomechanische Reize, die körpereigene Regenerationskräfte auslösen, wodurch sich neues autologes Knochenmaterial bildet. Dieses unterscheidet sich nicht von dem ursprünglichen Knochenmaterial, das den Defekt umgibt. Durch die Volumenveränderung der Vorrichtung ergibt sich eine biomechanische Reizübertragung über den ganzen Raum, der von der Vorrichtung eingenommen wird, hinweg, sodass auf wesentlich mehr Zellen ein bio-

10  
15  
20  
25

mechanischer Reiz übertragen wird als bei einer Distraktionsosteogenese aus dem Stand der Technik. Erfindungsgemäß bevorzugt wird der biomechanische Reiz von der Vorrichtung direkt auf Osteoblasten übertragen.

- 5 Bei einer erfindungsgemäßen Distraktion können die biomechanischen Reize erfindungsgemäß bevorzugt nicht nur direkt an Osteoblasten, die an der Vorrichtung anheften, sondern auch indirekt durch Fibroblasten übertragen werden. An die Vorrichtung anhaftende Fibroblasten übertragen erfindungsgemäß bevorzugt den Distraktionsreiz dosiert an Osteoblasten weiter. Ohne an die Theorie gebunden zu sein, werden nach Abschluss der Distraktion auch die Fibroblasten in der so genannten Nullzone zu Osteoblasten und bilden ebenfalls Knochen. Bei einer abnehmenden Distraktionsgeschwindigkeit ändert sich die Anzahl der den Osteoblasten vorgeschalteten Fibroblasten.
- 10
- 15

Eine Distraktionsosteogenese aus dem Stand der Technik überträgt dagegen biomechanische Reize über eine zweidimensionale Grenzfläche aus Knochen oder einem anderen Material nur an diejenigen Zellen, die diese zweidimensionale Grenzfläche direkt kontaktieren.

- 20 Die Erfindung stellt somit ein Verfahren bereit, bei dem eine Vorrichtung in einen Knochendefekt eingebracht wird und die Vorrichtung im Knochendefekt ihr Volumen und/oder ihre Form verändert. Durch die Volumen- und/oder Formveränderung werden biomechanische Reize auf Zellen, insbesondere Osteoblasten, die sich an der Außenfläche der Vorrichtung befinden, übertragen, wodurch die Zellen zur Knochenbildung angeregt werden. Die Vorrichtung überträgt somit
- 25

biomechanische Reize zur Ausnutzung körpereigener Regenerationskräfte.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist somit eine dreidimensionale Distraction. Unter einer „dreidimensionalen Distraction“ wird im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung eine distraktive Knochenregeneration verstanden, bei der biomechanische Reize nicht nur an der Grenzfläche zu einem Knochenfragment, also zweidimensional, übertragen werden, sondern eine Übertragung von Reizen über ein bestimmtes Volumen hinweg, also dreidimensional, stattfindet.

Erfindungsgemäß bevorzugt kann vorgesehen sein, dass die Distraction entlang einer Raumachse erfolgt. Dies kann zum Beispiel durch Verwendung einer erfindungsgemäß bevorzugten Vorrichtung mit Röhrenform erfolgen, bei dem sich die Länge des Röhrchens beispielsweise durch einen Faltenbalg ändert.

Das erfindungsgemäße Verfahren nutzt als Bioreaktor die körpereigenen Wundheilungsmechanismen. Die Knochenbildung erfolgt somit unter natürlichen Bedingungen, sodass die notwendigen Aspekte wie Wachstumsfaktoren, Hormone, Zellzusammensetzung implizit berücksichtigt sind. Damit überwindet das erfindungsgemäße Verfahren sowohl Probleme, die durch die hochkomplexe Steuerung bei einer Knochenregeneration entstehen können, als auch die Probleme einer langsamen und komplizierten Knochenregeneration durch Distractionsverfahren aus dem Stand der Technik.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird der Knochendefekt vor dem Einbringen der erfindungsgemäßen Vorrichtung aufgefrischt. Erfindungsgemäß bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren

vor dem Einbringen der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einen Knochendefekt dieser Defekt chirurgisch aufgefrischt, insbesondere eine Blutung erzeugt. Durch die chirurgische Auffrischung und die erzeugte Blutung bildet sich im Defekt ein Blutkoagel.

- 5 Nach der chirurgischen Auffrischung des Knochendefekts wird erfindungsgemäß bevorzugt eine erfindungsgemäße Vorrichtung in den Knochendefekt eingebracht. Die Vorrichtung wird von dem gebildeten Blutkoagel umschlossen, insbesondere vollständig umschlossen. Dabei kommt das Quellmittel der Vorrichtung erfindungsgemäß bevorzugt in Kontakt mit einer Flüssigkeit, beispielsweise mit einer dem  
10 Blut des Blutkoagels.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird die mindestens eine Vorrichtung so in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht, dass das Quellmittel mit einer Flüssigkeit in Berührung kommt.

- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt verändert das Quellmittel also nach einem definierten Zeitpunkt sein Volumen. Erfindungsgemäß bevorzugt verändert das Quellmittel nach einem Tag sein Volumen. Erfindungsgemäß bevorzugt verändert das Quellmittel nach einer Woche sein Volumen. Ohne an die Theorie gebunden zu sein, wird das Blutkoagel nicht schrumpfen, sondern vergrößert sich entsprechend der  
20 Volumenvergrößerung des Quellmittels. Die durch die Vorrichtung aktivierten Zellen können sich zu proliferierenden Osteoblasten umwandeln, die extrazelluläre Matrix produzieren, und es kann ein Kallus entstehen, der anschließend verknöchert. Wenn die Vorrichtung  
25 erfindungsgemäß bevorzugt bioabbaubar ist, wird dieses anschließend resorbiert und/oder metabolisiert. Somit kann sich der Knochendefekt mit Knochengewebe füllen, das erfindungsgemäß bevor-

zugt durch die beschriebenen biomechanischen Reize der Vorrichtung entstanden ist. Dabei kann erfindungsgemäß bevorzugt auf künstlich eingebrachte Knochenersatzstoffe, Wachstumsfaktoren und andere Substanze neben der Vorrichtung verzichtet werden.

5 Das neu gebildete Knochenmaterial unterscheidet sich erfindungsgemäß bevorzugt weder histologisch noch in seinem biologischen beziehungsweise medizinischen Wertigkeit von den ihm umgebenden ursprünglichen Knochen.

10 Erfindungsgemäß bevorzugt beträgt die Resorptionszeit der Vorrichtung etwa 1 bis 2 Jahre, besonders bevorzugt etwa 1,5 Jahre, insbesondere 1,5 Jahre.

Da die erfindungsgemäße Vorrichtung erfindungsgemäß bevorzugt bioabbaubar ist, kann der Raum, der durch den Abbau der Vorrichtung entsteht, für die extrazelluläre Matrix genutzt werden. Die Degradation der Vorrichtung kann erfindungsgemäß bevorzugt so eingestellt sein, dass bereits nach wenigen Wochen die Vorrichtung, nachdem es die biomechanischen Reize abgegeben hat, degradiert und der entstandene Raum von der extrazellulären Matrix eingenommen wird.

20 Erfindungsgemäß bevorzugt wird im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens eine Vorrichtung verwendet, deren Ummantelung zelladhäsive Eigenschaften hat. Besonders bevorzugt hat die Oberfläche der Ummantelung zelladhäsive Eigenschaften. Die Oberfläche der Ummantelung spielt für das Anwachsen von Zellen aus dem Blutkoagulat eine Rolle. Eine erfindungsgemäß bevorzugte Adhäsion der Zellen an die Ummantelung kann durch seine Oberflächenchemie und Oberflächenphysik sowie durch die Oberflächentopographie

25

beeinflusst werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Oberfläche der Ummantelung hydrophil. Für die einwachsenden Zellen ist die Wechselwirkung zwischen der negativ geladenen Zellmembran und den elektrischen Eigenschaften der Oberfläche der Ummantelung erfindungsgemäß bevorzugt.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird eine bioabbaubare Vorrichtung in den Defektbereich eines Knochens eingebracht. Erfindungsgemäß bevorzugt beginnt die Resorption der Vorrichtung nach 6 Wochen nach dem Einbringen der Vorrichtung in einen Defektbereich eines Knochens.

In einer weiteren Ausgestaltung betrifft die Erfindung ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren zur Knochenregeneration, insbesondere ein weiteres dreidimensionales Distraktionsverfahren, wobei insbesondere eine vorgenannte Vorrichtung in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht und dort bewegt wird. In diesem Defektbereich wird die Vorrichtung von einem Blutkoagel eingeschlossen, das heißt die Oberflächen der Vorrichtung kontaktieren die im Blutkoagel enthaltenen autologen Zellen. Da die Vorrichtung dreidimensional aufgebaut ist, kann die Vorrichtungsoberfläche im gesamten Raum, der durch die Vorrichtung ausgefüllt wird, mit dem im Blutkoagel enthaltenen autologen Zellen in Kontakt kommen. Nach dem Einbringen der Vorrichtung in den Defektbereich eines Knochens wird die Vorrichtung in dem Knochendefekt bewegt. Die Bewegung findet dabei kontrolliert und gerichtet statt, das heißt in eine vordefinierte Richtung mit einer definierten Geschwindigkeit. Durch die Bewegung übermittelt die Vorrichtung an die im Blutkoagel enthaltenen und an der Vorrichtung adhärennten Zellen biomechanische Reize, die körpereigene Regenerationskräfte auslösen, wodurch sich

neues autologes Knochenmaterial bildet. Dieses unterscheidet sich nicht von dem ursprünglichen Knochenmaterial, das den Defekt umgibt. Durch die Bewegung der Vorrichtung ergibt sich eine solche biomechanische Reizübertragung über den ganzen Raum, der von der Vorrichtung eingenommen wird, hinweg, sodass auf wesentlich  
5 mehr Zellen ein biomechanischer Reiz übertragen wird als bei einer Distraktionsosteogenese aus dem Stand der Technik.

Die Erfindung stellt somit ein Verfahren bereit, bei dem eine erfindungsgemäße Vorrichtung in einen Knochendefekt eingebracht wird  
10 und die Vorrichtung im Knochendefekt bewegt wird. Eine Volumenänderung des Quellmittels ist in dieser Ausgestaltung nicht notwendig, aber möglich. Durch die Bewegung werden biomechanische Reize auf Zellen, insbesondere Osteoblasten, die sich an der Ummantelung der Vorrichtung befinden übertragen, wodurch die Zellen  
15 zur Knochenbildung angeregt werden. Die Vorrichtung überträgt somit biomechanische Reize zur Ausnutzung körpereigener Regenerationskräfte.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Verfahren zur Regeneration eines Knochens, wobei mindestens eine erfindungsgemäße Vorrichtung  
20 in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird, wobei die Vorrichtung biokompatibel ist und die Ummantelung eine zelladhäsive Eigenschaft hat, und wobei die Vorrichtung nach dem Einbringen in den Defektbereich in Abhängigkeit einer Krafteinwirkung vordefiniert und kontrolliert in dem Knochendefekt bewegt wird.

25 Die Vorrichtung wird erfindungsgemäß bevorzugt mit einer Geschwindigkeit von mindestens  $1 \mu\text{m}/\text{Tag}$  und/oder höchstens  $1,5 \text{ mm}$  pro Tag, besonders bevorzugt von höchstens  $1 \text{ mm}$  pro Tag bewegt.

Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Bewegung kontinuierlich oder diskontinuierlich.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird eine bioabbaubare Vorrichtung in den Defektbereich eines Knochens eingebracht. Erfindungsgemäß  
5 bevorzugt beginnt die Resorption der Vorrichtung nach 6 Wochen nach dem Einbringen der Vorrichtung in einen Defektbereich eines Knochens.

Erfindungsgemäß bevorzugt ändert sich das Volumen des Quellmittels bei dem Verfahren während des Bewegens der Vorrichtung  
10 nicht.

Erfindungsgemäß bevorzugt kann das erfindungsgemäße Verfahren zur Reizübertragung mittels Volumenänderung des Quellmittels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Reizübertragung mittels Bewegung einer Vorrichtung  
15 kombiniert werden. Die offenbarten bevorzugten Merkmale des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Reizübertragung mittels Volumenänderung sind insbesondere auch bevorzugte Merkmale des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Reizübertragung mittels Bewegung.

Erfindungsgemäß bevorzugt kann die Bewegung der Vorrichtung  
20 durch mindestens eine von außen zugeführte Kraft ausgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Kraft mittels eines Zugseils oder Zugstabs zugefügt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die zugeführte Kraft Ultraschall. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Kraft durch einen Magneten zugeführt.

25 Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen. Die Erfindung wird anhand des folgenden

Ausführungsbeispiels und der dazugehörigen Figuren näher erläutert.

Die Figur 1 zeigt schematisch einen Kit umfassend Vorrichtungen in einem Applikator in Form einer Spritze.

- 5 Die Figur 2 zeigt schematisch eine in einen Knochendefekt eingebrachte Vorrichtung vor und nach der Volumenänderung des in der Vorrichtung enthaltenen Quellmittels.

Die Figur 3 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung ohne Lamellen.

- 10 Die Figur 4 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Lamellen.

- Die Figur 5 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit flächenförmigen Lamellen vor und nach der Volumenänderung des  
15 in der Vorrichtung enthaltenen Quellmittels.

Die Figur 6 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform zweier erfindungsgemäßer Vorrichtungen, die über Lamellen miteinander verbunden sind.

- Die Figur 7 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform  
20 von vier erfindungsgemäßen Vorrichtungen, die über ein gitternetzartiges Gerüst miteinander verbunden sind.

## Beispiel

Die Figur 1 zeigt einen Kit 100, enthaltend eine Applikatorspritze 10 aus sterilisierbarem Metall, an deren offenem Ende 20 eine Einmalkapsel 30, zum Beispiel aus Kunststoff, aufgesteckt ist. Die Einmalkapsel 30 ist nach außen hin mit einer Schutzkappe 40 versehen. In der Einmalkapsel 30 befindet sich eine Mehrzahl von Vorrichtungen 50 in Form eines Granulats. Diese werden mittels der Spritze in einen nicht dargestellten Knochendefekt, zum Beispiel im Kieferbereich, eingespritzt.

Der erfindungsgemäße Kit 100 dient dazu, das Granulat aus den Vorrichtungen 50 in einen Knochendefekt einzuspritzen. Nach Einbringen in den Knochendefekt ändert sich aufgrund der erfindungsgemäßen Struktur und Zusammensetzung der Vorrichtung und durch Flüssigkeitskontakt das Volumen des Quellmaterials der Vorrichtung 50, was zu einer Dehnung, Schrumpfung und/oder Formveränderung der Ummantelung der Vorrichtung führt. Dadurch werden die zwischenzeitlich an die Vorrichtung angelagerten Knochenzellen zur Regeneration des Knochens distrahiert.

Figur 2A zeigt eine Vorrichtung 50 aus einem elastischen Polymer in einem Knochendefekt 200, und zwar unmittelbar nach Einbringen dieser Vorrichtung 50 in den Knochendefekt 200, zum Beispiel mittels eines Kits 100. Die Vorrichtung 50 ist aus einer Ummantelung 60 und einem Quellmittel 70 aufgebaut. Nach Einbringen in den Defekt 200 kommt das Quellmittel 70 in Kontakt mit der in dem Knochendefekt befindlichen Flüssigkeit, insbesondere Blut, wodurch sich, wie in Figur 2A durch den Doppelpfeil schematisch dargestellt, das Volumen des Quellmittels 70 in die Längsachse vergrößert. Diese Volu-

menvergrößerung des Quellmittels geht mit einer Dehnung der Ummantelung 60 in der Längsachse einher, so dass sich, wie aus Figur 2B erkenntlich, eine gedehnte Ummantelung 60 ergibt. Die Dehnung führt zu einer Distraction der an die Vorrichtung 50 angelagerten und  
5 adhärnten Zellen 80.

Die Figur 3 zeigt nicht maßstäblich eine bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung 50. Diese besteht aus einer röhrenförmigen Ummantelung 60, die teilweise als Faltenschlauch oder Faltenbalg 65 mit Falten 63 ausgebildet ist. Die röhrenförmige Ummantelung ist an den  
10 Röhrenenden geschlossen. Nicht dargestellt sind Poren in der Ummantelung 60, durch die eine Flüssigkeit durch die Ummantelung 60 zum Quellmittel 70 gelangen kann, das sich in der Ummantelung 60 befindet. Durch die Flüssigkeitsaufnahme kann das Quellmittel 70 sein Volumen vergrößern, wodurch die Falten 63 des faltenbalgartigen oder faltenschlauchartigen Teils 65 der Ummantelung 60 aus-  
15 einander gedrückt werden. Dadurch erfolgt eine Ausdehnung der Ummantelung 60 längs des Röhrenverlaufs.

Figur 4 zeigt nicht maßstäblich eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung 50. Der Grundaufbau entspricht der Ausführungsform von Figur 3. Zusätzlich weist die Vorrichtung 50 der  
20 Figur 4 mehrere Lamellen 90 an der Ummantelung 60 auf. Durch die in Figur 3 beschriebene Ausdehnung der Ummantelung 60 werden die Lamellen 90 auseinandergedrückt. Zellen 80, die an den Lamellen anhaften, erfahren dabei biomechanische Impulse durch Distraction. Die im Längsschnitt dargestellten stäbchenartigen Lamellen 90  
25 können in dreidimensionaler Betrachtung schicht- oder blattförmige Lamellen sein, die um den gesamten Umfang der röhrenförmigen Ummantelung 60 herum angeordnet sind (vergleiche Figur 5).

Figur 5 zeigt nicht maßstäblich eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung 50. Diese hat einen grundsätzlich gleichen Aufbau aus einer Ummantelung mit Poren und einem Quellmittel wie die Vorrichtung aus Figur 4. Figur 5A zeigt diese Ausführungsform im Ausgangszustand. Die Falten 63 des Faltenschlauchs 65 der Vorrichtung 50 sind hier zusammengefaltet. Dadurch haben die beiden flächenförmigen Lamellen 90 einen Abstand, sodass Zellen 80, beispielsweise Osteoblasten, an beide Lamellen 90 binden können. Natürlich kann eine erfindungsgemäße Vorrichtung auch eine Vielzahl von Lamellen 90 aufweisen. Figur 5B zeigt die Vorrichtung 50 während oder nach der erfindungsgemäßen Verwendung. Durch die Verwendung der Vorrichtung 50 werden die Falten 63 des Faltenschlauchs 65 durch das Quellmittel 70 auseinander gedrückt, sodass die beiden flächenförmigen Lamellen 90 in einem größeren Abstand zueinander liegen. Anheftende Zellen 80 erfahren dadurch einen Dehnungsimpuls, der eine Distractionsosteogenese ermöglicht.

Figur 6 zeigt nicht maßstäblich eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung. Es sind zwei Vorrichtungen 50 über mehrere Lamellen 90 miteinander verbunden. Natürlich können auch mehr als zwei Vorrichtungen 50 über Lamellen 90 miteinander verbunden sein. Der Grundaufbau einer Vorrichtung 50 entspricht der Ausführungsform von Figur 4. Durch die in Figur 3 beschriebene Ausdehnung der Ummantelungen 60 der zwei Vorrichtungen 50 werden die Lamellen 90 auseinandergedrückt. Zellen 80, die an den Lamellen anhaften, erfahren dabei biomechanische Impulse durch Distraction. Die im Längsschnitt dargestellten stäbchenartigen Lamellen 90 können in dreidimensionaler Betrachtung schicht- oder blattförmige La-

mellen sein, die um den gesamten Umfang der röhrenförmigen Ummantelung 60 herum angeordnet sind.

Figur 7 zeigt nicht maßstäblich eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung. Es sind vier Vorrichtungen 50 über ein gitternetzartiges Gerüst 95 miteinander verbunden. Natürlich können  
5 auch mehr als vier Vorrichtungen 50 über das Gerüst 95 miteinander verbunden sein. Die Vorrichtungen 50 bestehen aus einer kapselförmigen, dehnbaren Ummantelung 60. Die kapselförmige Ummantelung umgibt ein Quellmittel, das nicht dargestellt ist. Nicht dargestellt sind auch Poren in der Ummantelung 60, durch die eine Flüssigkeit durch die Ummantelung 60 zum Quellmittel gelangen kann,  
10 das sich in der Ummantelung 60 befindet. Durch die Flüssigkeitsaufnahme kann das Quellmittel sein Volumen vergrößern, wodurch die Ummantelungen 60 gedehnt werden. Diese Dehnung der Ummantelungen 60 bewirkt eine Bewegung des gitternetzartigen Gerüsts 95.  
15 Insbesondere werden durch die Dehnung der Ummantelungen 60 die beiden Gitter 96 und 97 des Gerüsts 95 auseinandergeschoben. Zellen 80, die an den Gittern 96 und 97 anhaften, erfahren dabei biomechanische Impulse durch Distraction. Natürlich können die  
20 Vorrichtungen 50 auch wie in Figur 3 gezeigt ausgeführt sein, also röhrenförmig sein und einen Faltenbalg aufweisen.

### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Regeneration eines Knochens, umfassend eine Ummantelung und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, wobei die Ummantelung biokompatibel ist und vor-  
5 definiert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer durch eine Volumenveränderung des Quellmittels ausgelöste Krafteinwirkung dehn-, schrumpf- und/oder verformbar ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Volumenveränderung des Quellmittels durch die Aufnahme von Flüssigkeit, bevorzugt  
10 von einer Flüssigkeit enthaltend Biomoleküle und/oder Zellen, besonders bevorzugt Blut, durch das Quellmittel ausgelöst wird.
3. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Quellmittel ein Hydrogel ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
15 die Ummantelung ein Material enthält, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyglykolsäure, Polymilchsäure, Poly( $\epsilon$ -caprolacton), Poly( $\beta$ -hydroxybutyrat), Poly(p-dioxanon), einem Polyanhydrid oder einer Mischung von diesen.
5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
20 die Ummantelung aus Polymilchsäure besteht.
6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Ummantelung aus Poly( $\epsilon$ -caprolacton) besteht.
7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Ummantelung bioabbaubar ist.

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Ummantelung porös ist.
9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Ummantelung die Form eines Röhrchens hat.
- 5 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Ummantelung die Form einer Kapsel hat.
11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei mindestens ein Teil der Ummantelung die Form eines Faltenbalgs hat.
- 10 12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Außenseite der Ummantelung mindestens eine Lamelle trägt.
13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Außenseite der Ummantelung mindestens ein Gerüst, insbesondere ein gitternetzartiges Gerüst, trägt.
- 15 14. Vorrichtung zur Regeneration eines Knochens, umfassend mindestens zwei Vorrichtungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die mindestens zwei Vorrichtungen über mindestens eine Lamelle miteinander verbunden sind.
- 20 15. Vorrichtung zur Regeneration eines Knochens, umfassend mindestens zwei Vorrichtungen nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei die mindestens zwei Vorrichtungen über ein Gerüst, insbesondere ein Gitternetz miteinander verbunden sind.

16. Granulat, bestehend aus mindestens 2 Vorrichtungen nach einem der Ansprüche 1 bis 15.
17. Verfahren zur Regeneration eines Knochens, wobei mindestens eine Vorrichtung, umfassend eine Ummantelung, wobei die Ummantelung biokompatibel ist und vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer Krafteinwirkung dehn-, schrumpf- und/oder verformbar ist, und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird, und wobei die Ummantelung durch eine Volumenveränderung des Quellmittels einer Krafteinwirkung ausgesetzt wird.
18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die mindestens eine Vorrichtung so in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird, dass das Quellmittel mit einer Flüssigkeit in Berührung kommt.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 oder 18, wobei die Vorrichtung eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 ist.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei der Knochendefekt vor dem Einbringen der Vorrichtung aufgefrischt wird.
21. Verwendung eines biokompatiblen Materials, das vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer äußeren Krafteinwirkung dehn-, schrumpf- und/oder verformbar ist und eine zelladhäsive Eigenschaft hat, zur Herstellung einer Vorrichtung, umfassend eine Ummantelung aus dem biokompatiblen Material

und ein von der Ummantelung umgebenes Quellmittel, zur Regeneration eines Knochens, wobei die Vorrichtung in einen Defektbereich eines Knochens eingebracht wird.

5 22. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 oder eines Granulats nach Anspruch 16 zur Herstellung eines Kits zur Knochenregeneration.

10 23. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei eine Ummantelung aus mindestens einem nicht-biogenen Material geformt wird und vor, während oder nach dem Formen der Ummantelung in die Ummantelung ein Quellmittel eingebracht wird, wobei die Ummantelung biokompatibel ist und vordefiniert und kontrolliert in Abhängigkeit von einer Kraftereinwirkung dehn- und/oder verformbar ist.

Figur 1

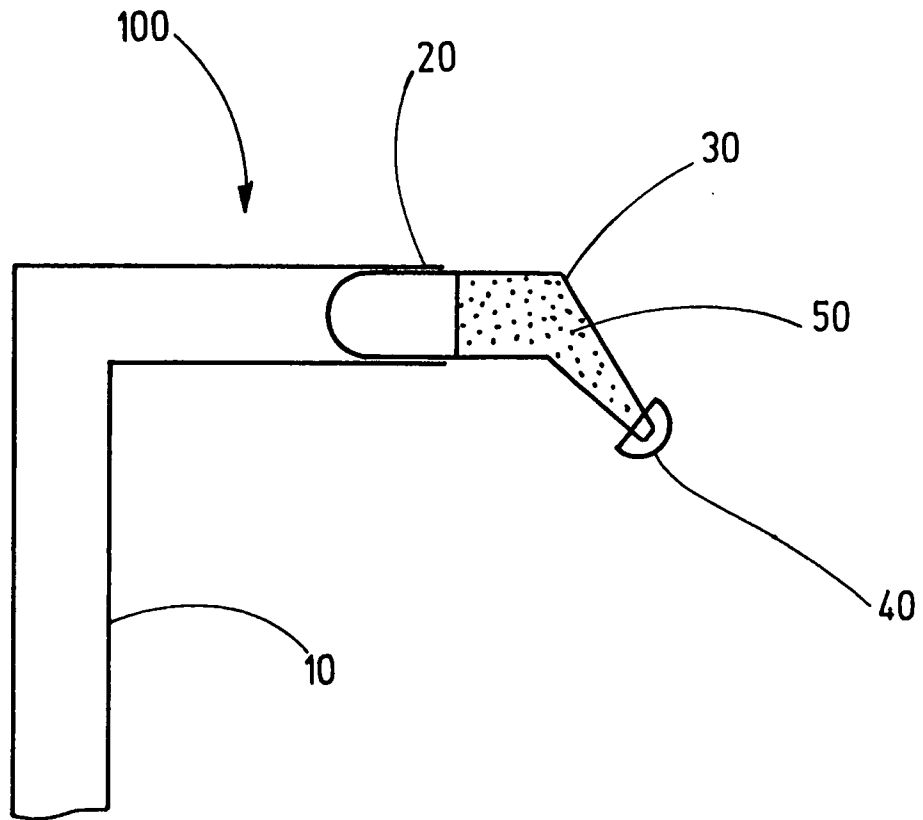
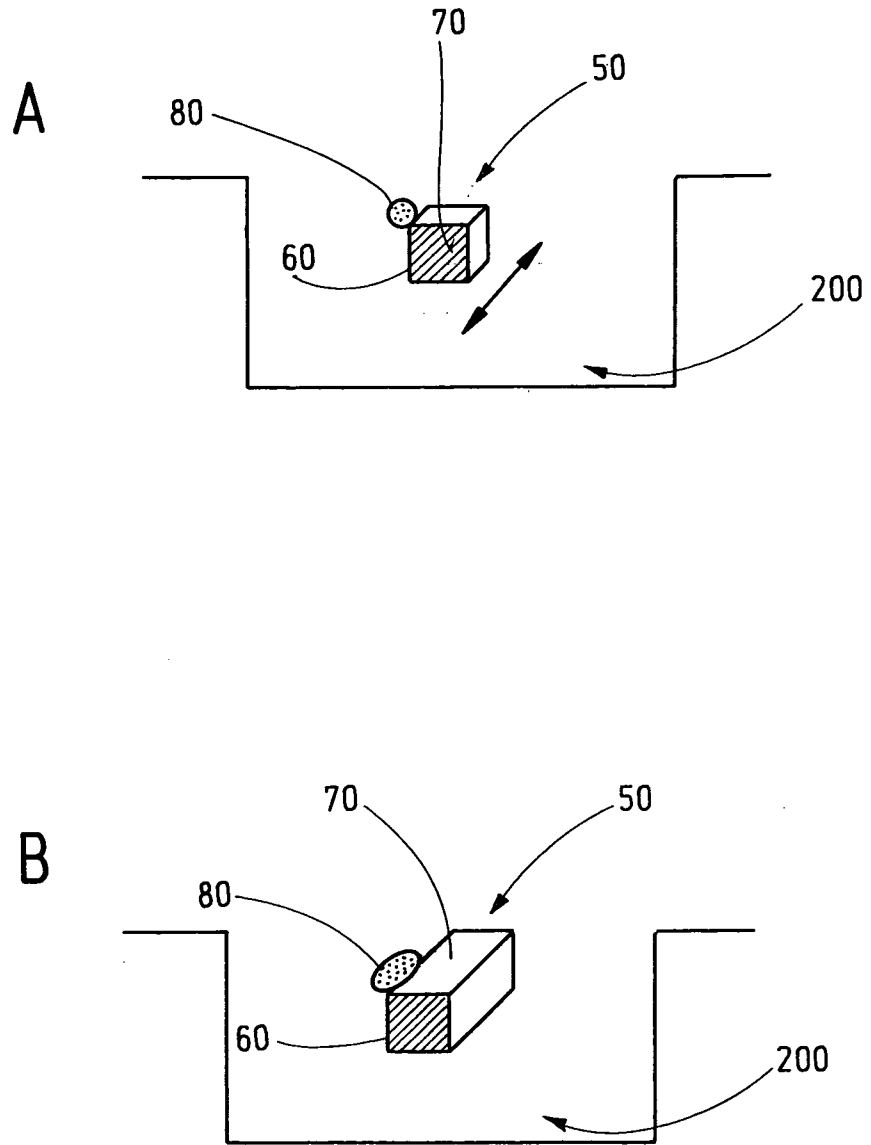
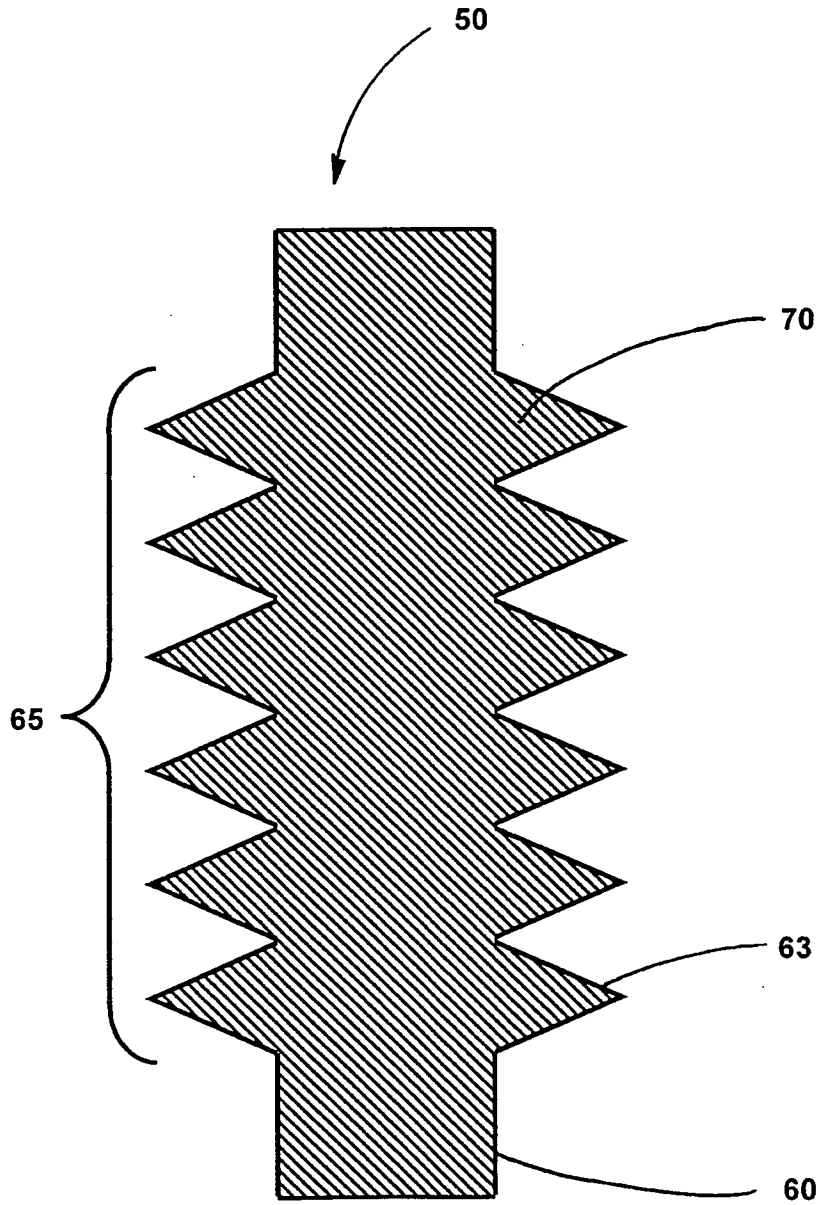


Fig.2



Figur 3



Figur 4

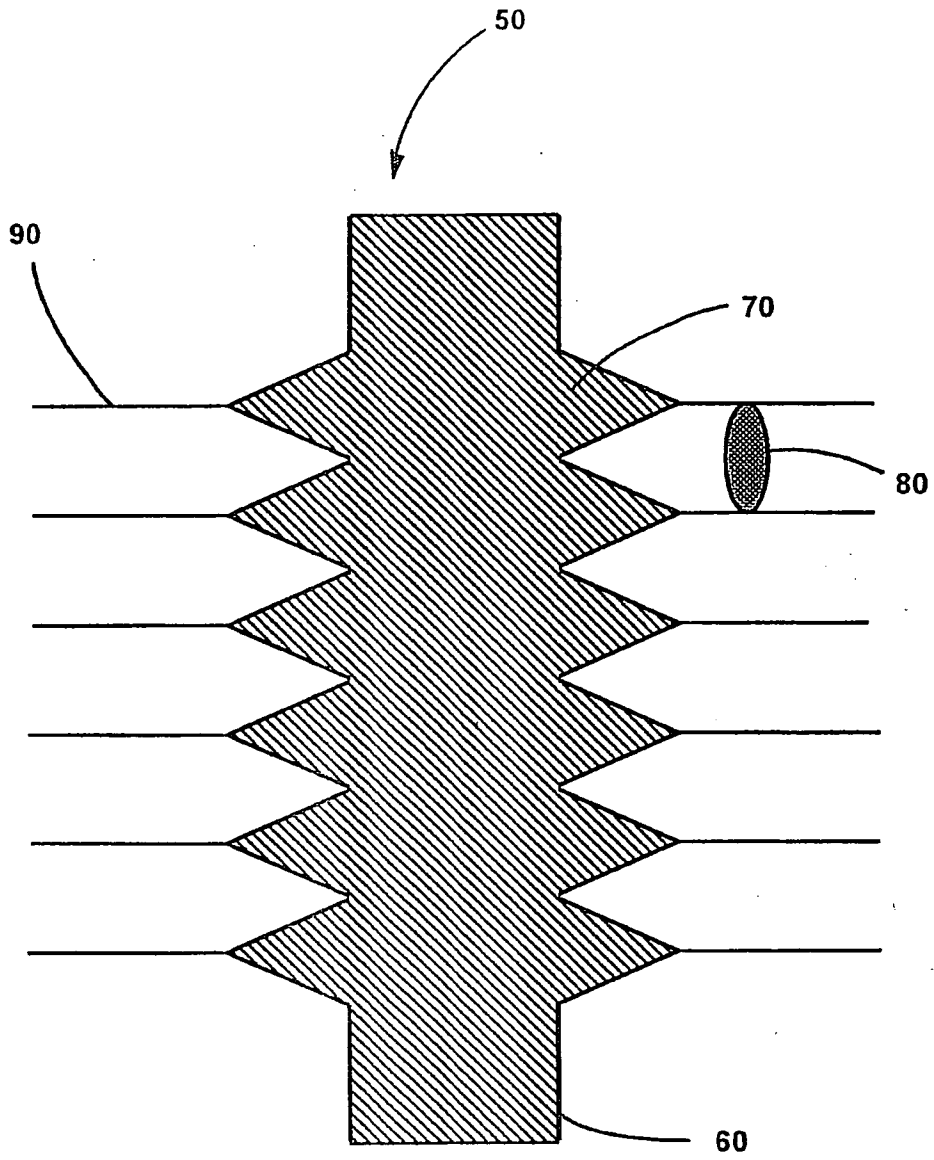
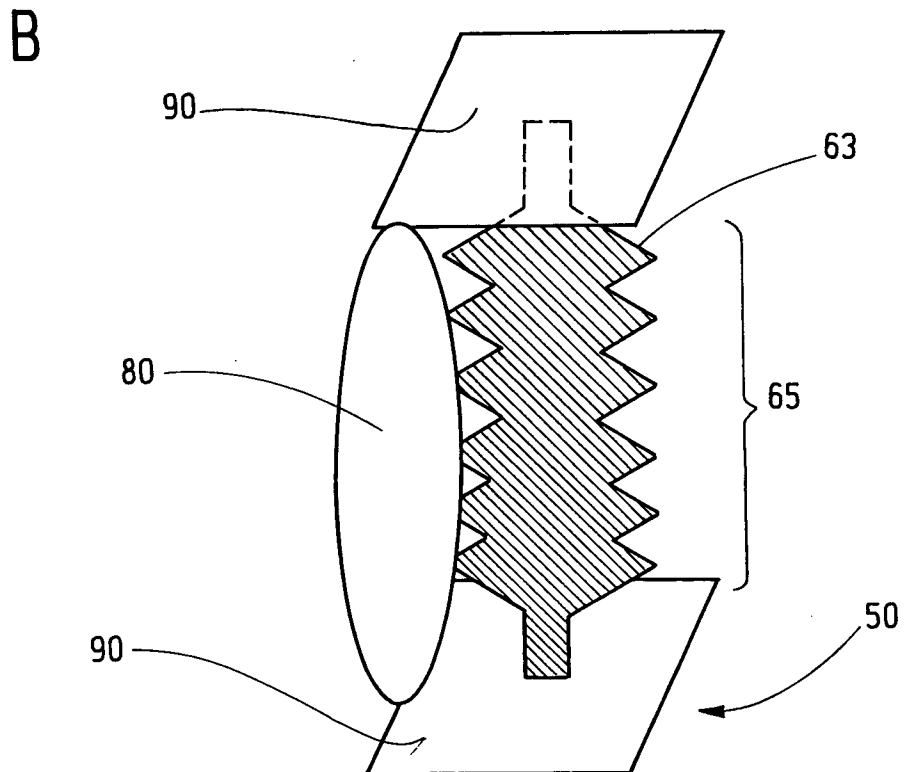
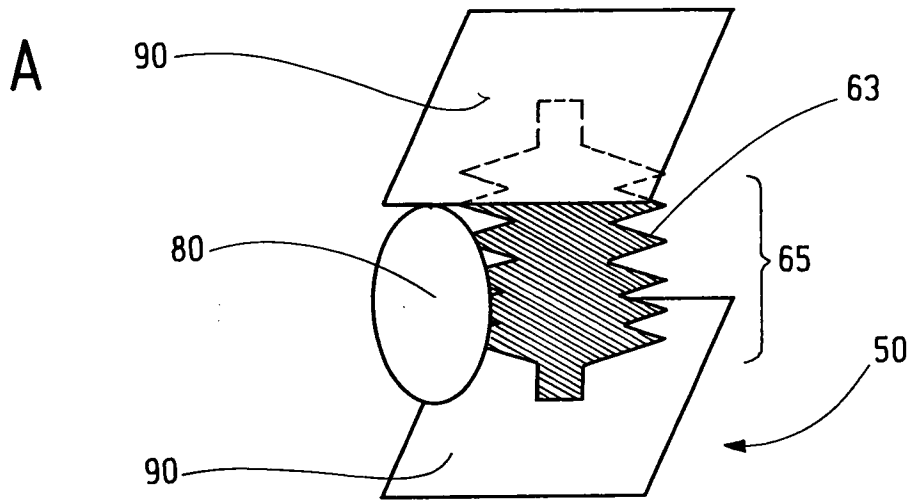
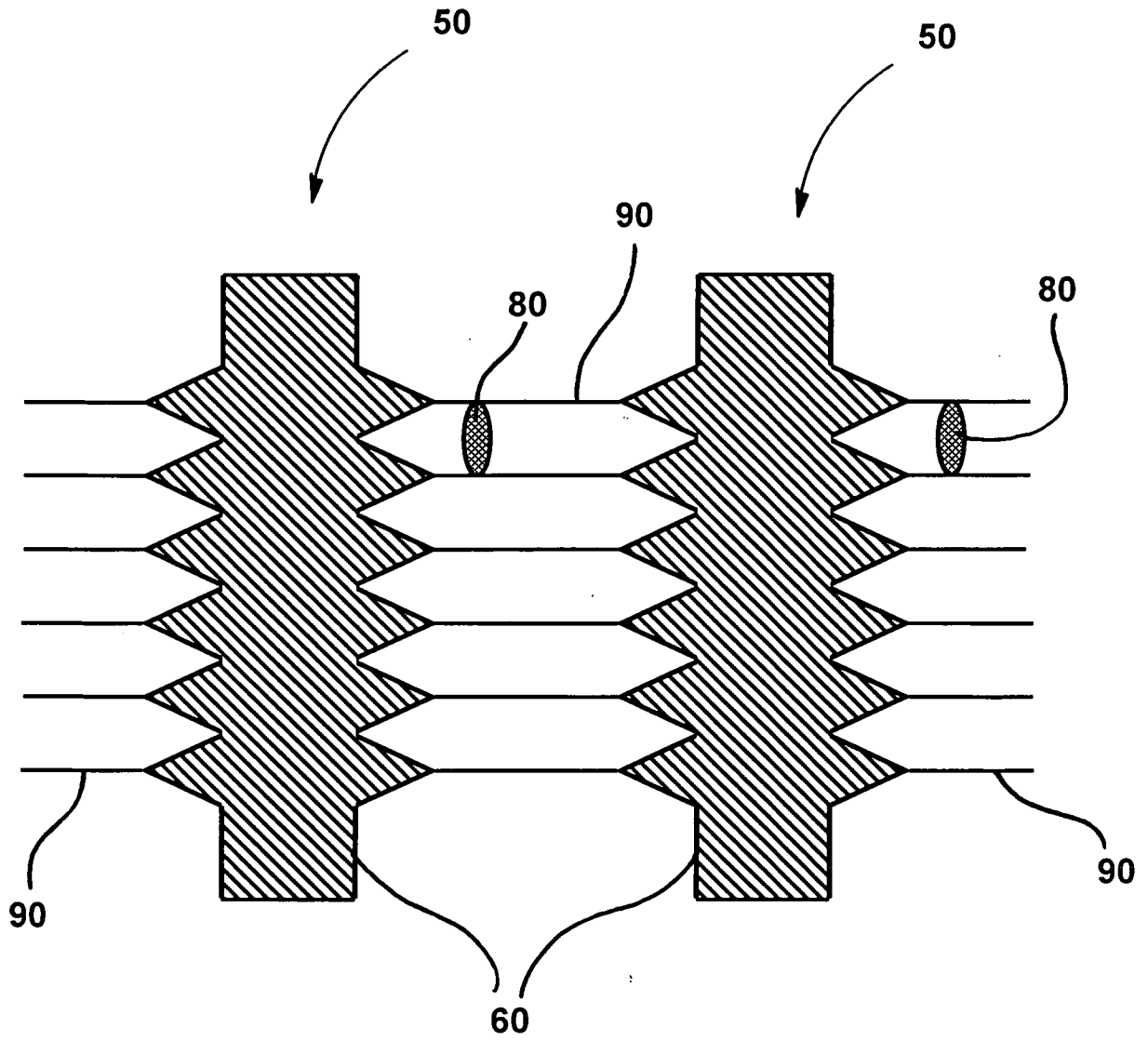


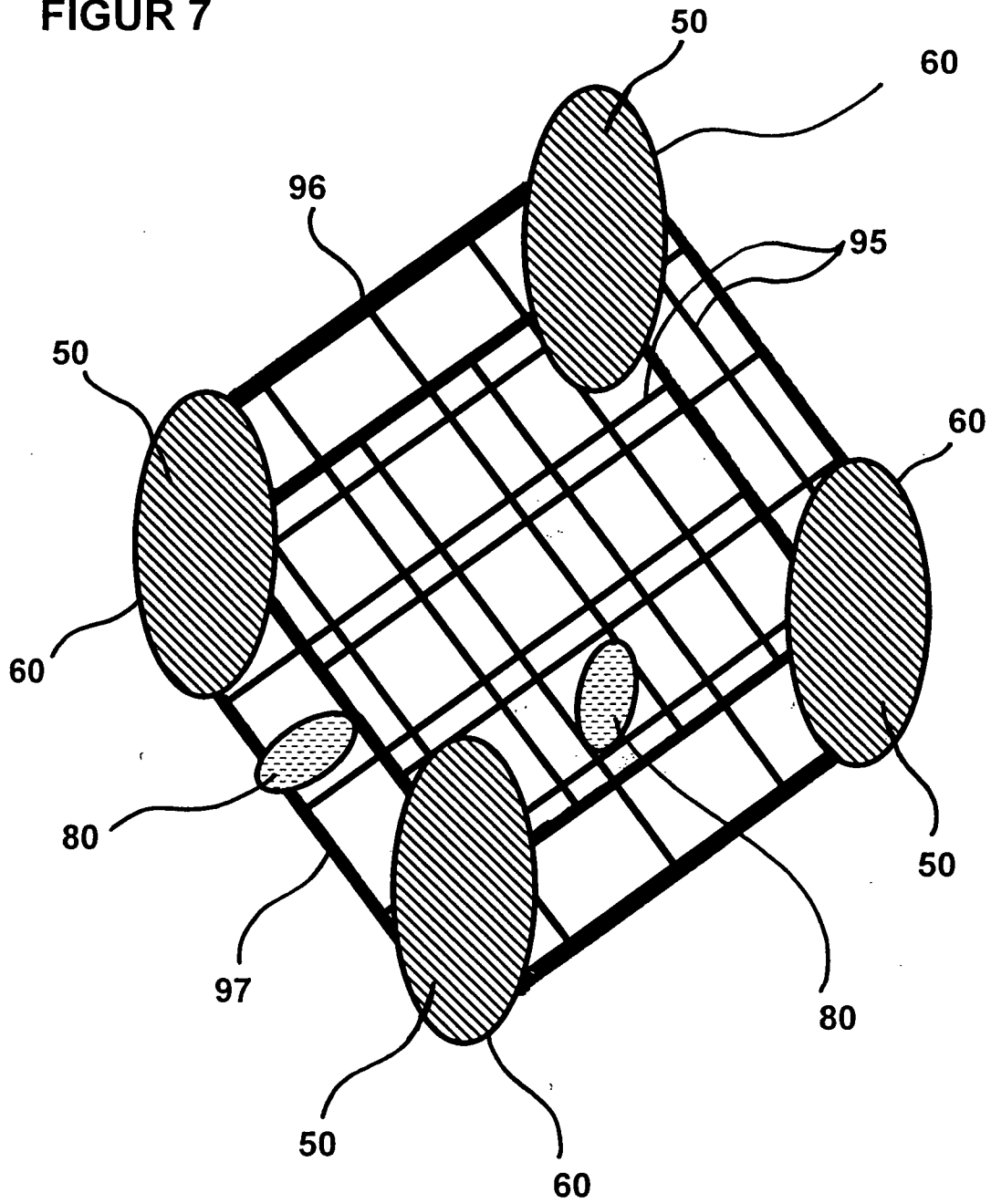
Fig.5



Figur 6



FIGUR 7



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/EP2009/001875**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61F2/28	A61C8/00	A61L27/56 A61L27/58
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61F A61C A61L		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/005140 A1 (KIM DANIEL H [US] ET AL) 4 January 2007 (2007-01-04) figures 2A,2B,5 paragraphs [0022], [0052], [0053], [0061]	1-3,10,23
X	WO 2004/043303 A (REGENEX LTD [IL]; KARMÓN BEN-ZION [IL]) 27 May 2004 (2004-05-27) figures 1,2 page 26, line 17 - page 27, line 7 page 28, line 11 - line 12	1,3,7
P,A	WO 2008/043484 A (CELGEN AG [CH]; HORVATH DOMONKOS [DE]) 17 April 2008 (2008-04-17) figures 1,2 page 41 - page 42	1
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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  16 Juli 2009		Date of mailing of the international search report  06/08/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Josten, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/001875

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/074356 A (NAERHI TIMO [FI]; YLI-URPO ANTTI [FI]; VALLITTU PEKKA [FI]; VAEKIPARTA) 26 September 2002 (2002-09-26) figures 1,2 claim 1	1
A	----- US 6 511 510 B1 (DE BRUIJN JOOST D [NL] ET AL) 28 January 2003 (2003-01-28) paragraph [0009] claim 1 -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2009/001875

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **17-21**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

**PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal  
body by surgery.**

2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/001875

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007005140 A1	04-01-2007	WO 2007142617 A2	13-12-2007
WO 2004043303 A	27-05-2004	AU 2003279506 A1	03-06-2004
		EP 1560546 A2	10-08-2005
		JP 2006505339 T	16-02-2006
		US 2005209595 A1	22-09-2005
		US 2007156251 A1	05-07-2007
		US 2008103518 A1	01-05-2008
		US 2009101157 A1	23-04-2009
WO 2008043484 A	17-04-2008	DE 102006047248 A1	10-04-2008
WO 02074356 A	26-09-2002	EP 1377325 A1	07-01-2004
		JP 2004529687 T	30-09-2004
		US 2004115240 A1	17-06-2004
US 6511510 B1	28-01-2003	AT 283713 T	15-12-2004
		AU 766735 B2	23-10-2003
		AU 4746399 A	23-03-2000
		CA 2282075 A1	15-03-2000
		DE 69922312 D1	05-01-2005
		DE 69922312 T2	22-12-2005
		EP 0987032 A1	22-03-2000
		ES 2248958 T3	16-03-2006
		JP 2000093504 A	04-04-2000

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/001875

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 INV. A61F2/28 A61C8/00 A61L27/56 A61L27/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 A61F A61C A61L

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

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/005140 A1 (KIM DANIEL H [US] ET AL) 4. Januar 2007 (2007-01-04) Abbildungen 2A,2B,5 Absätze [0022], [0052], [0053], [0061]	1-3,10,23
X	WO 2004/043303 A (REGENEX LTD [IL]; KARMON BEN-ZION [IL]) 27. Mai 2004 (2004-05-27) Abbildungen 1,2 Seite 26, Zeile 17 - Seite 27, Zeile 7 Seite 28, Zeile 11 - Zeile 12	1,3,7
P,A	WO 2008/043484 A (CELGEN AG [CH]; HORVATH DOMONKOS [DE]) 17. April 2008 (2008-04-17) Abbildungen 1,2 Seite 41 - Seite 42	1
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  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 nahelegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
16. Juli 2009	06/08/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Josten, Stefan
--	---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/001875

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/074356 A (NAERHI TIMO [FI]; YLI-URPO ANTTI [FI]; VALLITTU PEKKA [FI]; VAEKIPARTA) 26. September 2002 (2002-09-26) Abbildungen 1,2 Anspruch 1	1
A	US 6 511 510 B1 (DE BRUIJN JOOST D [NL] ET AL) 28. Januar 2003 (2003-01-28) Absatz [0009] Anspruch 1	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2009/001875

## Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 17-21  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers**
2.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

## Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP2009/001875**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007005140 A1	04-01-2007	WO 2007142617 A2	13-12-2007
WO 2004043303 A	27-05-2004	AU 2003279506 A1	03-06-2004
		EP 1560546 A2	10-08-2005
		JP 2006505339 T	16-02-2006
		US 2005209595 A1	22-09-2005
		US 2007156251 A1	05-07-2007
		US 2008103518 A1	01-05-2008
		US 2009101157 A1	23-04-2009
WO 2008043484 A	17-04-2008	DE 102006047248 A1	10-04-2008
WO 02074356 A	26-09-2002	EP 1377325 A1	07-01-2004
		JP 2004529687 T	30-09-2004
		US 2004115240 A1	17-06-2004
US 6511510 B1	28-01-2003	AT 283713 T	15-12-2004
		AU 766735 B2	23-10-2003
		AU 4746399 A	23-03-2000
		CA 2282075 A1	15-03-2000
		DE 69922312 D1	05-01-2005
		DE 69922312 T2	22-12-2005
		EP 0987032 A1	22-03-2000
		ES 2248958 T3	16-03-2006
		JP 2000093504 A	04-04-2000