



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 253 T2** 2004.08.12

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 727 232 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 253.5**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 300 768.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **05.02.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.08.1996**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **08.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.08.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61L 27/00**

A61F 2/12

(30) Unionspriorität:

389751 14.02.1995 US

(73) Patentinhaber:

Mentor Corp., Santa Barbara, Calif., US

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Effert, Bressel und Kollegen, 12489
Berlin**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, DE, ES, FR, GB, IT, NL, SE

(72) Erfinder:

**Brunstedt, Michael, Irving, Texas 75061, US;
Purkait, Bobby, Montecito, California 93108, US;
Bhate, Anand, Irving, Texas 75061, US; Woo,
Yi-Ren, Flower Mound, Texas 75028, US**

(54) Bezeichnung: **Füllmaterial für implantierbare Prothesen aus Weichgewebe und Implantate daraus**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet implantierbarer Prothesen aus Weichgewebe, wie Brustdrüsen- und Hodenimplantate sowie Gewebe-Expander, und betrifft insbesondere ein Füllmaterial für solche Implantate.

2. Hintergrund der Erfindung

[0002] Medizinische Implantate für Weichgewebe bestehen normalerweise aus einer Ummantelung aus Silikongummi von medizinischer Güte und einem Füllmaterial, das im Inneren der Ummantelung angeordnet ist. Wenn die Ummantelung entweder infolge von Unfällen oder durch Faltenbildungsdefekt oder Versagen reißt, entweicht das Füllmaterial in den Körper. Falls das Füllmaterial ein Gel ist, ist es aus diesem Grunde erwünscht, dass dieses Gel nur biokompatible Bestandteile enthält, einen geringen Gesamtgehalt an festen Stoffen aufweisen, ausscheidbar sein oder im Stoffwechsel umsetzbar und keimfrei sein sollte.

[0003] Medizinische Implantate für Weichgewebe, wie Brustdrüsenimplantate, Hodenprothesen, Kinn-, Wangen-, Brust- und Wadenimplantate und dergleichen, jedoch insbesondere Brustdrüsenimplantate, machten in den letzten Jahren infolge verschiedener Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Füllmaterialien aus Silikongel, gerechtfertigt oder nicht, eine aufregende Umwandlung durch. Infolgedessen wurde eine Anzahl von Stoffen zum Ersatz der Materialien aus Silikongel, die im Allgemeinen in den letzten 30 Jahren oder länger verwendet worden sind, vorgeschlagen.

[0004] Um das Problem von Faltenbildungsdefekten zu vermeiden, wurde zum Beispiel im US-Patent Nr. 4,731,081 eine Anzahl von Materialien vorgeschlagen, die Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylalkohol, Hydroxyethylstärke, Lecithin, Erdnussöl, Baumwollkernöl, Salze von Fettsäuren und Fettsäureester enthalten.

[0005] Das US-Patent Nr. 4,772,284 betrifft ein Brustdrüsenimplantat, das mit Kollagengel oder einem Gel, das aus Poly- α -aminohomopolymeren oder Copolymeren mit zufälliger Monomerverteilung im Polymer mit einem Molekulargewicht im Bereich von 5.000 bis 400.000 besteht, gefüllt ist.

[0006] Das US-Patent Nr. 4,787,905 betrifft ein Gel für eine Mammaprothese, das aus einem Gemisch von Polybutadienharz mit endständigen OH-Gruppen, Diundecylphthalat, Polymethylenpolyphenylisocyanat und einem Katalysator aus Dibutylzinn-dilaurat, die zur Bildung eines Gels aushärtet, besteht.

[0007] Das US-Patent Nr. 4,995,885 betrifft ein Implantat mit angeblich strahlungsdurchlässigen Eigen-

schaften, das aus körperverschmelzbaren Triglyceriden, wie Erdnussöl oder Sonnenblumenöl mit einer effektiven Ordnungszahl von 5,9 hergestellt ist.

[0008] Das US-Patent Nr. 5,287,857 betrifft ein Implantat mit einem gelartigen Füllmaterial aus Wasser und einem Geliermittel aus Zellulose, wie Carboxymethylzellulose, Methylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder dergleichen. Außerdem wird ein Schmiermittelzusatz vorgeschlagen.

[0009] Das US-Patent Nr. 5,219,360 betrifft ein Füllmaterial für ein Implantat mit einem Gel, das aus vernetzter Hyaluronsäure und Hylan besteht.

[0010] Bis jetzt hat niemand vorgeschlagen, dass ein Gel auf Alginatbasis als Füllmaterial verwendet werden kann. Es gibt in erheblichem Umfang Forschung hinsichtlich der Alginatstoffe, die hier kurz erörtert werden. Unter molekularem Aspekt bilden Alginat eine Familie unverzweigter Copolysaccharide von 1-4-vernetzter β -D-Mannuronsäure (M) und α -L-Guluronsäure (G) mit einer vom Organismus oder der Gewebeform abhängigen Zusammensetzung und Sequenz, aus denen sie isoliert werden. In Alginaten von Tang, wie die aus Laminaria hyperborea isolierten, sind die beiden Monomere in einem Muster von Blöcken längs der Kette mit homopolymeren Bereichen (als M-Blöcke und G-Blöcke bezeichnet) angeordnet, in die hier und da Bereiche mit wechselnder Struktur (MG-Blöcke) eingefügt sind.

[0011] Die G-Blöcke von Alginaten sind es, die ihnen eine ihrer nützlichsten und wichtigsten Eigenschaften verleihen, nämlich die Fähigkeit von Alginat, durch elektrostatische Wechselwirkungen mit einigen mehrwertigen Ionen (z. B. Ca^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+}) wasserunlösliche Salze zu bilden. Zweiwertige Kationen, wie Kalzium, binden sich in ausgesprochen mitwirkender Weise vorzugsweise zu G-Blöcken, was als „Rechteck-Modell“ („egg-box“-Modell) bezeichnet worden ist. Homogene Emulsionen auf Alginatbasis können mittels CaCl_2 oder anderen Kalziumsalzen in Verbindung mit Ethanol und Phosphatidylcholin hergestellt werden. Pronova Biopolymers, Inc. hat vor kurzem damit begonnen, für einige hochgereinigte Alginat zu werben, die für bestimmte biomedizinische Anwendungen konzipiert sind. Speziell produziert das Unternehmen hochreine Sorten mit einem sehr geringen Gehalt an Protein, Endotoxin, Schwermetallen und Polyphenolen. Das Unternehmen liefert Alginat aus Laminaria hyperborea, einem Tang mit von Natur aus hohem Gehalt an G, mit denen gezeigt wurde, dass sie die Bildung von Cytokin (z. B. IL-6, TNF- α) nicht stimulieren, wenn sie mit Monozyten inkubiert werden.

[0012] George Blaine ist es zuzuschreiben, 1944 zuerst gezeigt zu haben, dass Kalzium-/Natriumalginat in Tieren resorbierbar ist. Histologisch findet eine Resorption normalerweise durch Phagozytose bei fehlender dichter, entzündlicher Kapselbildung, Nekrosebildung, Bindegewebsvermehrung oder Bildung von Narbengewebe statt. Im jüngsten BIBRA Toxicology Report sind Alginat als die menschliche Haut

und Augen nicht reizende Mittel aufgeführt. Umfassende Prüfungen haben den Nachweis erbracht, dass Alginat ungefährlich ist, wenn es in einem Körper verwendet wird.

[0013] Oliver und Blaine haben 1949 Alginat klinisch als ein absorbierbares, blutstillendes Mittel bei verschiedenen Arten von Gehirnchirurgie verwendet. Seit den 40-iger Jahren wurde Alginat bei anderen tiefen chirurgischen Eingriffen als intravenöser Plasmaersatzstoff, für parenterale und subkutane Injektionen von verschiedenen Medikamenten, bei vielfältigen chirurgischen Eingriffen von Auge, Ohr, Nase, Mund, Rachen und Nasennebenhöhlen, als blutstillendes Mittel für Geschwüre des Magen-Darm-Kanals, in rektal verabreichten Morphinumzäpfchen und medizinischen Untersuchungen von Dickdarm, Mastdarm und Vagina, als Wundverband, Brandwundenverband und chirurgischer Verband, für Ileostoma-Auflagen und auch zur Korrektur von eingewachsenen Zehennägeln erfolgreich eingesetzt.

[0014] Die Druckschrift WO 96/04943 offenbart eine injizierbare, vernetzte Polyacrylamid enthaltende Hydrogelmischung, die als Weichgewebeimplantat verwendet werden kann.

[0015] Keines dieser Patente im Stand der Technik erkennt die meisten der erheblichen technologischen Probleme, die die Auswahl eines genügend sicheren und effektiven Füllmaterials für Implantate mit sich bringt, oder wendet sich diesen zu. Es wäre wünschenswert, ein neues Füllmaterial zur Verfügung zu stellen, das ungefährlich und wirkungsvoll ist sowie eine Verbesserung gegenüber den Eigenschaften von Materialien im Stand der Technik darstellt.

Kurzdarstellung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung ist ein chirurgisch implantierbares Implantatfüllmaterial für Weichgewebe, das mehrere erwünschte Eigenschaften aufweist, von denen viele bis jetzt nicht im Stand der Technik erkannt worden sind.

[0017] Die wichtigsten Eigenschaften sind wie folgt:

- 1) das Füllmaterial sollte mit der das Füllmaterial enthaltenden Ummantelung oder Membran sowie mit anderen Komponenten des Implantats verträglich sein;
- 2) die Viskosität, die oft eine Widerspiegelung des Molekulargewichtes des Füllmaterials und des Anteils fester Bestandteile ist, sollte bei dem Implantat das Gefühl von weichem Gewebe erzeugen und für die erwartete Lebensdauer des Elements erhalten werden;
- 3) das Füllmaterial sollte keimfrei sein;
- 4) die Osmolalität des Füllmaterials sollte die gleiche sein wie die Osmolalität von Körperflüssigkeiten oder sollte dieser ähnlich sein;
- 5) der pH-Wert des Füllmaterials sollte neutral sein oder nahezu Neutralität aufweisen;
- 6) das Füllmaterial kann gepuffert werden, um den pH-Wert innerhalb des gewünschten Bereiches

zu halten;

- 7) Antioxidationsmittel können enthalten sein, um die Langzeitstabilität des Materials zu erhöhen,
- 8) das Füllmaterial sollte ausreichend gleitfähig sein, um das Risiko von Versagen durch Abnutzung des Implantats zu verringern,
- 9) die Strahlungsdurchlässigkeit des Füllmaterials sollte größer sein als die von Silikongelen und sollte optimiert werden, und
- 10) das Füllmaterial sollte körperversäglich sein, einschließlich nicht toxisch und relativ leicht ausscheidbar, oder im Stoffwechsel des Körpers ohne nachteilige Wirkungen umgesetzt werden.

[0018] Es wurden mehrere Stoffe bestimmt, die diese Kriterien erfüllen können. Solche Stoffe umfassen Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinylalkohol (PVA), Hydroxypropylmethylzellulose und Derivate, Polyethylenoxid (PEO), Hyaluronsäure (HYA oder HUA), Natrium- oder Kalziumalginat, Hydrogel-Polyurethan, Hydroxyethylstärke (HES), Polyglykolsäure, Polyacrylamid, Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und mehrere von Natur aus abgeleitete Biopolymere einschließlich Natriumkinat, Tang und Agar-Agar. Nur das Polyacrylamid ist Teil der vorliegenden Erfindung.

[0019] Die Formulierung eines Gels gemäß der vorliegenden Erfindung basiert auf Polyacrylamid und dessen Derivaten. Der Feststoffgehalt einer solchen Formulierung liegt im Bereich von 2 bis 20%. Die Viskosität liegt im Bereich von 15.000 bis 75.000 cps. Der Bereich des Molekulargewichtes des Polyacrylamids liegt bei 200.000 bis 1,5 Millionen.

Ausführliche Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels

[0020] Die Materialien der vorliegenden Erfindung weisen die folgenden, besonders vorteilhaften Eigenschaften auf:

- 1) Verträglichkeit mit der Ummantelung oder Membran: Das Füllmaterial muss unbedingt mit dem Material der Ummantelung dadurch verträglich sein, dass es nicht mit der Ummantelung reagieren kann, wobei die Ummantelung in der Lage sein muss, das Füllmaterial ohne wesentlichen Schwund oder Ausblutung zu halten. Durch den Kontakt mit dem Füllmaterial soll es keine Verschlechterung der physikalischen Eigenschaften der Ummantelung oder Membran und anderer Komponenten (z. B. Klappen, Gewebeflicken, Einlagen) geben. Die üblichen Ummantelungsmaterialien, die typischerweise in medizinischen Implantaten genutzt werden, enthalten Polydimethylsiloxan, Polyurethan, Polyurethan/ Polyester-copolymer oder andere ähnliche viskoelastische Membranen. Ein Blutungstest des Füllmaterials durch die Ummantelung umfasst die Löslichkeit des Füllmaterials in dem Ummantelungsmaterial, oder die Messung des Hildebrand-Parameters,

der ein Maß ist für die Wechselwirkung von Polymer und Flüssigkeit an der Übergangsstelle zwischen dem Füllstoff und der Ummantelung. Für nicht wässrige Füllmaterialien sollten die Hildebrand-Parameter des Füllmaterials und der Ummantelung oder Membran genügend unterschiedlich sein, um eine Ausblutung zu hemmen. Ein hohes Molekulargewicht des Füllmaterials wird ebenfalls eine Ausblutung hemmen.

2) Viskosität und Molekulargewicht: Diese Parameter beziehen sich darauf, wie sich die Prothese anfühlt, indem das bevorzugte Füllmaterial mehr als Gel als eine Flüssigkeit hergestellt wird. Außerdem ist es notwendig, sowohl eine chemische als auch eine mechanische Stabilität zu bewirken, so dass das Füllmaterial seinen Eindruck von weichem Gewebe weder bei Aufbewahrung noch im Körper bei Körpertemperatur verliert. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist bei der Auswahl eines geeigneten Füllmaterials ein angemessenes Gleichgewicht zwischen Viskosität und Isotonizität wichtig, das einerseits auf das Molekulargewicht und den Anteil fester Bestandteile und andererseits auf die Körperverträglichkeit des Materials bezogen ist, die eine Funktion seiner Ausscheidungsfähigkeit, Fähigkeit, im Stoffwechsel umgesetzt zu werden, und langfristigen toxikologischen Wirkungen darstellt.

3) Keimfreiheit: Das Material muss durch Wärme oder Strahlung oder durch ein chemisches oder filterndes Verfahren sterilisierbar sein und sollte mit geeigneten antimikrobiellen Zusatzstoffen verträglich sein. Mehrere antimikrobielle und pilztötende Wirkstoffe, die sich als wirksam gezeigt haben, umfassen Cefprozid oder andere Zephalosporine dritter Generation, Miconazol und Amphoterizin B.

4) Osmolalität: Die Osmolalität sollte im Bereich von 200 bis 400 mOsm/kg liegen.

5) pH-Wert: Der pH-Wert sollte im Bereich von 6 bis 8 liegen.

6) Pufferung: Es kann ein geeigneter Puffer hinzugefügt werden, der mit dem Material verträglich sein sollte, um den passenden pH-Wert und die Stabilität des Füllmaterials aufrechtzuerhalten.

7) Antioxidationsmittel: Es können geeignete Antioxidationsmittel, wie $MgCl_2$, beigemischt werden, um die Stabilität der Rezeptur zu erhöhen.

8) Schmierfähigkeit: Es können schmierfähige Wirkstoffe beigemischt werden, um die Fähigkeit des Füllmaterials, die Umhüllung vor Abrieb zu schützen, zu verbessern.

9) Strahlendurchlässigkeit: Die Strahlendurchlässigkeit des Füllmaterials sollte mit der von 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung vergleichbar oder besser als diese sein.

10) Körperverträglichkeit: Das Material sollte biokompatibel sein. Die hier verwendete Körperverträglichkeit bedeutet, dass das Material entweder vom Körper ausgeschieden oder im Stoffwechsel

leicht zu ungefährlichen Nebenprodukten umgesetzt wird. Im Stoffwechsel nicht umgesetzte Materialien müssen genügend klein sein, so dass sie durch Membranen transportiert und vom Körper in der Urin- oder Kotsubstanz ausgeschieden werden können. Insgesamt sollte das Material keine langzeitigen nachteiligen Auswirkungen zeigen.

[0021] Es wurden mehrere ideale Zusammensetzungen herausgefunden, deren Mischungsansätze nachstehend erläutert werden:

Alginat: (nicht Teil der Erfindung)

[0022] Ein Gel auf Kalziumalginatbasis ist eine gegenwärtig erwünschte Form des Füllmaterials, das durch Kombination von Natriumalginat mit Kalziumchlorid oder anderen Kalziumsalzen in einem geeigneten Verhältnis hergestellt wird. Die Zusammensetzung besteht aus den folgenden Komponenten:

[0023] Natriumalginat 0,25% bis 15%, vorzugsweise 1% bis 5% und ganz besonders bevorzugt 2%.

[0024] Kalziumchlorid-Dihydrat ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$): 0,1% bis 1,2%, vorzugsweise 0,2% bis 0,5% und ganz besonders bevorzugt 0,32%.

[0025] PC (Phosphatidylcholin): 0,001% bis 0,5%, vorzugsweise 0,005% bis 0,15% und ganz besonders bevorzugt 0,01%.

[0026] Natriumchlorid: 0,2% bis 0,5%, μm die Formulierung isoton zu machen.

[0027] Ethanol: 0,1% bis 8%, vorzugsweise 0,5% bis 5%.

[0028] Der Osmolalitätsbereich für das endgültige Alginatgel beträgt 200 mOsm/kg bis 400 mOsm/kg und vorzugsweise 250 mOsm/kg bis 350 mOsm/kg.

[0029] Die Viskosität des Alginatgels, die durch ein Viskosimeter, Modell Brookfield DV-II+ und bei einer Schergeschwindigkeit von $0,42 \text{ sec}^{-1}$ gemessen wurde, liegt im Bereich von 5.000 bis 150.000 cP und vorzugsweise von 50.000 bis 120.000 cP.

[0030] Der pH-Wert des fertigen Alginatgels liegt weitgehend im Bereich von 5 bis 10 und vorzugsweise von 6 bis 8.

[0031] Das Alginat besitzt einen Anteil an Guluronsäure von über 30%. Ein bakterielles Alginat, das durch eine Epimerase mit Mannuronsäure modifiziert worden ist, würde die erforderlichen Eigenschaften eines geeigneten Alginatmaterials auch erfüllen.

[0032] In der gegenwärtig bevorzugten Formulierung wird das Gel auf Kalziumalginatbasis gebildet, indem fünf Lösungen niedriger Viskosität miteinander gemischt werden:

1) Lösung I:

Gemisch aus 13 Vol.-% von (a) und 87 Vol.-% von (b).

Anmerkung: Die Lösung wird eine blaue Färbung aufweisen, wobei jedoch keine Fällung stattfindet.

0,77 g von PC in 100 ml von EtOH

0,9 Gew.-% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in Wasser nach Amerikanisches Arzneibuch USP zur Injektion;

2) Lösung II:

Wasser nach Amerikanisches Arzneibuch USP zur Injektion;

3) Lösung III:

3,33 Gew.-% Natriumalginat und 1,0 Gew.-% NaCl in Wasser nach Amerikanisches Arzneibuch USP zur Injektion;

4) von Lösung IV:

Wasser nach Amerikanisches Arzneibuch USP zur Injektion;

5) Lösung V:

1,1 Gew.-% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in Wasser nach Amerikanisches Arzneibuch USP zur Injektion.

[0033] Diese Lösungen werden vorzugsweise durch ein 0,2 μ -Filter gefiltert und auf folgende Weise (pro 100 ml Gel auf Kalziumalginatbasis) in Brustdrüsen eingefüllt:

- (1) 11,5 ml von Lösung I in jede Brustdrüse mittels Filter Nr. 1 filtern.
- (2) 5 ml von Lösung II in jede Brustdrüse mittels Filter Nr. 1 filtern.
- (3) 60 ml von Lösung III, so wenig wie möglich umrührend, mittels Filter Nr. 2 in jede Brustdrüse filtern. Nachdem jede Brustdrüse gefüllt ist, die Lösung ziemlich kräftig mischen, indem die Brustdrüse etwa 45 Sekunden lang mit den Händen massiert wird.
- (4) 5 ml von Lösung IV in jede Brustdrüse mittels Filter Nr. 1 filtern. Mischen, um eine homogene Lösung zu bilden.
- (5) In jede Brustdrüse genügend Luft filtern, so dass sich der Inhalt jeder Brustdrüse richtig unterhalb der Einlassöffnung des Füllrohres befindet.
- (6) 2,0 ml von Lösung V, so wenig wie möglich umrührend, in jede Brustdrüse 1 mittels Filter Nr. 1 (siehe Fußnote Spritzt die Mischung in den Einlass zurück, so führt dies zur Gelbildung und Blockierung der Öffnung. Sollte eine Blockierung auftreten, dann versuchen, den Bereich der Einlassöffnung zu massieren. Auf einen blockierten Einlass keinen Druck ausüben, da dies zu einer Trennung der Komponente im Füllrohr führen kann.) filtern. Nachdem jede Brustdrüse gefüllt ist, die Lösung ziemlich kräftig mischen, indem die Brustdrüse mit den Händen massiert wird, bis die Lösung homogen wird. Die Lösung sollte schnell dick werden. Das Massieren jeder Brustdrüse weitere 30 Sekunden lang fortsetzen.

[0034] Die Mammaprothesen werden anschließend in doppelte Thermoformen mit Deckeln oder Beuteln verpackt, nachdem die Füllklappe mit einem Silikonkleber verschlossen wurde. Diese Verpackung wird in einem Beutel mit Reißverschluss (um eine Feuchtigkeitssperre zu bewirken) zur abschließenden Keimfreimachung versandt. Nach Entnahme der Verpackung aus dem Beutel mit Reißverschluss können für ihre abschließende Keimfreimachung Elektronenbestrahlung, Gammabestrahlung oder ein Hochdrucksterilisator verwendet werden. Die Verpackung wird anschließend in einen Folienbeutel gelegt und oben versiegelt.

[0035] Phosphatidylcholin (PC) ist eine erwünschte Komponente des Gels. Es bewirkt mehrere unterschiedliche Funktionen. PC ist amphiphil und somit ein Schmiermittel für die Ummantelung aus Silikon Gummi. PC konkurriert außerdem mit den Alginatketten um Kalziumkationen, so dass ein sprödes Gel aus Kalziumalginat in ein fließfähiges Gel umgewandelt wird. Diese Eigenschaft stimmt mit vorherigen Anwendungen von PC als Gel-Dispersionsmittel überein, wobei man vermutet, dass es die Ausscheidung großer Mengen des Gels unterstützt, sollte die Ummantelung reißen. PC wirkt wie ein Emulgiermittel, wobei gezeigt wurde, dass sowohl die Stabilität von Polysaccharid als auch von Zephalosporin erhöht wird.

[0036] Die Verträglichkeit von Alginat mit PC wurde in anderen Systemen, wie mikrogekapselten Liposomen, Wundverbänden und transdermalen, kontrollierten Entlastungssystemen, nachgewiesen.

[0037] PC wurde klinisch in parenteralen Zubereitungen von Doxorubicin, Amphotericin, Benzodiazepinen, Penizillin und Vitaminen sowie als ein Emulgierungsmittel für essenzielle Fettsäuren und Öle in völliger parenteraler Ernährung verwendet.

[0038] Für die Verwendung eines Füllmaterials aus Alginat in einer aufblasbaren Prothese kann es erwünscht sein, antimikrobielle und pilztötende Mittel einzubeziehen. Obwohl Alginat im Vergleich zu anderen Polysacchariden sehr widerstandsfähig gegenüber Bakterien sind, erzeugen einige Mikroorganismen wirklich Alginasen. Es wurden Untersuchungen zum Wachstum von Bakterien und Pilzen durchgeführt, indem die Bakterien und Pilze verwendet wurden, die man am häufigsten in den Operationssälen von Krankenhäusern antrifft. Aus der Untersuchung wurde geschlossen, dass 0,06% Cefazidim und 0,008% Miconazol eine dreifach (3) oder mehrfach logarithmische Verringerung in der Population aller auf die Probe gestellten Organismen erzeugte. Miconazol ist ein fungizid wirksames Mittel mit breitem Spektrum, das auch eine Aktivität gegen Gram-positive Bakterien besitzt. Außerdem ist die erwähnte Konzentration von Cefazidim höher als die kleinste Hemmkonzentration aller gegenüber Cefazidim resistenten Züchtungsstämmen, von denen berichtet wird. Sollte jedoch ein gleichzeitiges Reißen von Implantaten mit 2 bis 800 cc auftreten, dann wür-

de die Menge von freigesetztem Ceftazidim und Miconazol geringer sein als eine einzelne prophylaktische, intravenöse oder intramuskuläre Dosis, und deshalb vermutet man, dass die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Mengen von Antibiotika ungefährlich sind.

[0039] Die Literatur enthält mehrere zitierte Stellen, die die Verwendung von intraluminalen Steroiden, antimikrobiellen Mitteln, entzündungshemmenden und schmerzstillenden Mitteln beinhalten. Bis heute haben Hunderttausende von Patienten Hüft- oder Knieprothesen erhalten, die mit Antibiotika enthaltendem Zement fixiert sind. Es ist auch klinisch Routine geworden, Gefäßimplantate oder Kathetermanschetten mit Antibiotika zu durchtränken.

[0040] Ein polares Steroid, wie Kortisol, besitzt einen Durchdringungswert für Silikongummi von $0,00025 \mu\text{g mm}^{-1}\text{h}^{-1}$. PC, Miconazol und Ceftazidim wurden mit polaren Gruppen und Molekulargewichten ausgewählt, die größer sind als die von Steroiden (330 bis 450 Da.), so dass eine Wanderung durch die Ummantelung vernachlässigbar sein sollte.

[0041] Alle untersuchten Sterilisationsverfahren, mit Ausnahme von Filtration, verursachen eine Depolymerisation von Alginat. Die Verwendung freier Radikalfänger kann die Stabilität der Alginatlösung gegenüber einer Elektronenbestrahlung, Gammabestrahlung oder im Hochdrucksterilisator erhöhen. Die Erprobungen haben gezeigt, dass das Gel mit 6% Glycerin oder Mannitol oder 0,5 bis 5 Ethanol nach Bestrahlung oder Hochdrucksterilisator eine annehmbare Viskosität beibehalten hat.

Natriumhyaluronat: (nicht Bestandteil der Erfindung)

1) 1 bis 10%ige Hyaluronsäure mit modifizierten, ausgewogenen Salzen (nach Amerikanisches Arzneibuch USP oder NF-Güte): 0,075% KCl; 0,048% CaCl_2 , 0,030% MgCl_2 und NaCl in keimfreiem, von Pyrogen freiem Wasser, um den nachstehend einzeln angegebenen Osmolaritätsbereich zu erreichen. (MgCl_2 dient auch als ein Antioxidationsmittel).

2) 0,03 bis 0,13% Ceftazidim und 0,002 bis 0,05% Miconazol.

3) Die Viskosität des Gels aus Hyaluronsäure beträgt 5.000 bis 150.000 cps bei 37°C und die Osmolarität 200 bis 400 und vorzugsweise 250 bis 350 mOsm/kg.

PVA (nicht Bestandteil der Erfindung)

3A) 6%iger Polyvinylalkohol [PVA] (Molekulargewicht entspricht Elvanol 52-22; 40 Kilo-Dalton) mit 0,07 ml von 25%igem Glutaraldehyd (Vernetzungsmittel); 0,3 ml von 85%iger H_3PO_4 , 4 ml von 1,85 molarer NaOH pro 100 ml von 6%iger PVA-Lösung und 0,66%igem NaCl in keimfreiem, von Pyrogen freiem Wasser oder

3B) 3%iger PVA (Molekulargewicht entspricht El-

vanol 50-42; 75 Kilo-Dalton) mit 0,06 ml von 25%igem Glutaraldehyd (Vernetzungsmittel); 0,3 ml von 85%iger H_3PO_4 , 4 ml von 1,85 molarer NaOH pro 100 ml von 6%iger PVA-Lösung und 0,66%igem NaCl in keimfreiem, von Pyrogen freiem Wasser, oder

3C) 10%iger PVA (Molekulargewicht entspricht Elvanol 52-22; 40 Kilo-Dalton) und 0,66%iges NaCl in keimfreiem, von Pyrogen freiem Wasser mit 0,05 molarem NaH_2PO_4 auf einen pH-Wert von 7 abgepuffert, oder

3D) 2 bis 30%iger PVA, synthetisch hergestellt aus einem auf Ethanol basierenden Lösungsmittel (Bereich des Molekulargewichts 10 bis 50 Kilo-Dalton) mit ähnlicher Kombination von Vernetzungsmittel, Puffer- und Stabilisierungsmitteln, wie es zuvor in 3A, 3B oder 3C erörtert wurde.

[0042] Das Molekulargewicht, das eine angemessene Viskosität für den PVA bewirkt, liegt vorzugsweise im Bereich von 10.000 bis 40.000 Dalton.

HPMC (Nicht Bestandteil der Erfindung)

[0043] Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC) und ihre Derivate können in der vorliegenden Erfindung als Füllmaterialien eingesetzt werden. Derivate von HPMC enthalten Hydroxyalkylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, Hydroxyethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Methylhydroxypropylzellulose, Methylzellulose und Ethylhydroxyethylzellulose.

[0044] 1 bis 10% HPMC-Feststoffgehalt von niedrigem bis mittlerem Molekulargewicht (MW: 10.000 bis 40.000 Dalton). Die Viskosität kann durch Zugabe von weniger als 1% p-Benzochinin erhöht werden. Es werden gleichartige antimikrobielle und pilztötende Mittel, wie die in den obigen Beispielen erörterten, verwendet.

Polyacrylamid

[0045] Polyacrylamid in einer linearen, verzweigten Kette oder in vernetzter Form kann als ein Füllmaterial gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Als vorläufige Schwierigkeit wurde herausgefunden, dass handelsüblich erhältliches Material nicht rein genug ist, und deshalb für das bevorzugte Ausführungsbeispiel eine Reinigung erwünscht ist.

Herstellung und Reinigung von Polyacrylamid zur Verwendung in viskoelastischen Lösungen

Ausgangsstoffe

Acrylamid, in Elektrophorese-Qualität oder anderweitig handelsüblich erhältlich

N,N'-Methylenbisacrylamid

Triethanolamin (TEA)

Ammoniumpersulfat

Ammoniumsulfat

Deionisiertes Wasser (DI-Wasser), 12 M Ω oder mehr Ethanol, nach Amerikanisches Arzneibuch USP.

Polymerisation

[0046] Die Polymerisation wird in Lösung durchgeführt. Die Konzentration wird so gewählt, dass die sich ergebende Polymerlösung rührfähig ist.

[0047] Acrylamid (und Methylenbisacrylamid oder ein anderer vernetzender Wirkstoff, falls verwendet) und Ammoniumsulfat werden in einem Polymerisationsgefäß in DI-Wasser aufgelöst. Beim Umrühren wird Stickstoff in die Lösung eingetragen, und das Gefäß wird ständig mit Stickstoff gespült, um Sauerstoff zu eliminieren und von der Reaktion auszuschließen. Ammoniumpersulfat und TEA werden in getrennten Behältern in DI-Wasser aufgelöst, und in die Lösungen wird Stickstoff eingetragen. Die Reaktion wird ausgelöst durch Zugabe der Ammoniumpersulfat-Lösung, der die TEA-Lösung folgt, ohne dass Sauerstoff in die Reaktionsanlage eingelassen wird. Die Reaktion kann adiabatisch verlaufen, oder die Temperatur kann durch ein Wärme- oder Kühlbad reguliert werden. Die Polymerisation verläuft im Wesentlichen bis zum Abschluss, was typischerweise mehrere Stunden erfordert.

Fällung

[0048] Das Polymer wird aus der Lösung durch Fällung mit Alkohol abgetrennt. Es kann jeder beliebige niedere Alkohol verwendet werden, vorzugsweise wird jedoch Ethanol verwendet. Die Fällung kann in der Polymerisationsanlage durchgeführt werden, oder die Polymerlösung wird in ein geeignetes Gefäß übertragen.

[0049] Beim Umrühren der Lösung wird langsam Alkohol zugegeben, bis das Polymer unlöslich wird und sich aus der Lösung abscheidet. Dies findet schnell über einen sehr engen Bereich der Alkoholkonzentration statt. Es wird mehr Alkohol zugegeben, um das Volumen der wässrigen Mischung auf etwa das Vierfache des Volumens der Ausgangslösung zu bringen, wobei das Umrühren eine Zeit lang fortgesetzt wird, damit sich die Polymerpartikel mit der Alkohol-Wasser-Lösung im Gleichgewicht halten und fest werden können. Das feste Polymer wird anschließend mit einem Filter aufgefangen. Dann werden die Polymerpartikel in Alkohol erneut aufgeschlämmt und eine Zeit lang gerührt. Das Auffangen und erneute Umrühren wird wiederholt. Zu diesem Zeitpunkt ist das Polymer bereits getrocknet worden, jedoch wäre es effektiver, es als eine wässrige Mischung in Alkohol zu halten.

Reinigung

[0050] Bei Abscheidung des Polymers sind die meisten Salze und das nicht in Reaktion getretene Monomer in wässriger Phase geblieben. Das Restmonomer wird durch Extraktion mit einer Wasser-Al-

kohol-Lösung auf ein annehmbares Niveau reduziert. [0051] Trockenes Polymerpulver oder aus einer Alkohol-Wasser-Suspension gefiltertes Polymer wird in ein Becherglas oder ein anderes geeignetes Gefäß eingelegt und in einer Alkohol-Wasser-Lösung aufgeschlämmt. Die Alkoholkonzentration wird eingestellt, so dass die Polymerpartikel quellen, sich aber nicht zusammen ballen werden. Nach einer Zeitdauer wird die Alkoholkonzentration erhöht, damit die Partikel zur Trennung von der Flüssigkeit an einem Filter fest werden können. Dieser Vorgang wird vier Extraktionszyklen lang wiederholt. Die Polymerpartikel werden anschließend in einer Alkohol-Wasser-Lösung mit der eingestellten Alkoholkonzentration aufgeschlämmt, um einen erwünschten Restalkoholgehalt in dem getrockneten Polymer zu erzeugen. Das Polymer wird mit einem Filter aufgefangen und getrocknet.

Trocknung

[0052] Die Masse von nassem Polymer wird auf Glasschalen ausgebreitet und ohne Wärme vakuumgetrocknet. Dies erfordert typischerweise zwei Tage. Für größere Volumina wäre ein Vakuumtaumeltrockner effektiv.

Patentansprüche

1. Implantierbare Prothese für Weichgewebe, umfassend:

- eine aus einem biegsamen, gummiartigen Polymer gebildete hohle Ummantelung, wobei die Prothese so ausgestaltet ist, dass sie chirurgisch implantiert werden und eine gewünschte Form annehmen kann, wenn sie mit einem Füllmaterial gefüllt ist, und
- ein Füllmaterial, das ein Gel oder eine viskose Flüssigkeit mit Polyacrylamid aufweist, wobei das Füllmaterial eine Osmolarität zwischen 200 und 400 mOsm/kg und eine Strahlungsdurchdringung aufweist, die gleich oder besser als die von 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung ist.

2. Prothese nach Anspruch 1, bei der das Füllmaterial weiter eine Pufferlösung aufweist.

3. Prothese nach Anspruch 1, bei der das Füllmaterial weiter ein antimikrobielles Reaktionsmittel oder fungizid wirksames Reaktionsmittel aufweist.

4. Prothese nach Anspruch 3, bei der das Füllmaterial ein antimikrobielles Reaktionsmittel oder fungizid wirksames Reaktionsmittel aufweist, das aus einer aus Miconazol, Cefotaxim, Zephalosporin und Amphotericin B bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

5. Prothese nach Anspruch 1, bei der das Füllmaterial einen Feststoffanteil zwischen 2% und 20% aufweist.

6. Prothese nach Anspruch 1, bei der das Füllmaterial eine Viskosität zwischen 15.000 cps und 75.000 cps aufweist.

7. Prothese nach Anspruch 1, bei der das Polyacrylamid ein Molekulargewicht zwischen 200.000 und 1.500.000 aufweist.

8. Prothese nach Anspruch 1, bei der das Füllmaterial einen Feststoffanteil zwischen 2% und 20% sowie eine Viskosität zwischen 15.000 cps und 75.000 cps aufweist.

9. Prothese nach Anspruch 8, bei der das Polyacrylamid ein Molekulargewicht zwischen 200.000 und 1.500.000 aufweist.

10. Prothese nach Anspruch 1, die zur Implantierung als eine Mammaprothese ausgestaltet ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen