

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-510551

(P2004-510551A)

(43) 公表日 平成16年4月8日(2004.4.8)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 L 27/00

A 6 1 F 2/02

A 6 1 L 15/00

F I

A 6 1 L 27/00

A 6 1 F 2/02

A 6 1 L 15/00

テーマコード (参考)

4 C 0 8 1

4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 84 頁)

(21) 出願番号 特願2002-533921 (P2002-533921)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月31日 (2001.8.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/010086
 (87) 国際公開番号 W02002/030482
 (87) 国際公開日 平成14年4月18日 (2002.4.18)
 (31) 優先権主張番号 100 50 199.0
 (32) 優先日 平成12年10月11日 (2000.10.11)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

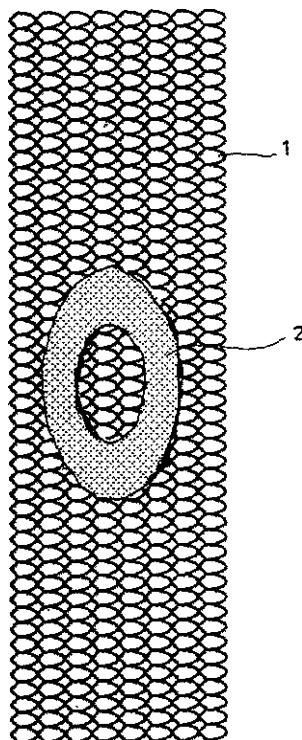
(71) 出願人 502074013
 エシコン・ゲーエムベーハー
 ETHICON GMBH
 ドイツ連邦共和国、ディー・22851
 ノルデルステット、ロベルト・コーチース
 トラッセ 1
 Robert-Koch-Str. 1,
 D-22851 Norderstedt,
 Germany
 (74) 代理人 100066474
 弁理士 田澤 博昭
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波的に検知可能な面状インプラント

(57) 【要約】

面状インプラントはポリマーを主成分とする可撓性の基本構造(1)および超音波的に検知可能なエレメント(2)を有し、気体を含有しまたは気体を生成し、かつ埋没後少なくとも4週間の検知可能性を設定される。このインプラントは非超音波的に検知可能であるエレメント、例えばフォーム(2)またはマトリックス中に埋設されたマイクロカプセルであってもよい。超音波的に検知可能なエレメントは好ましくは予備成形体(2)または例えば糸のような線状構造として設計される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーを主成分とする可撓性基本構造（１；３０、３２；４０、４２；５０）と、超音波的に検知可能なエレメント（２；１０；２０；３２；４２；５２）とを有し、気体を含有了または生成する、かつ埋没後少なくとも４週間検知可能に設定される面状インプラント。

【請求項 2】

前記超音波下に検知可能なエレメント（５２）は面状パターンに配置されていることを特徴とする請求項 1 記載のインプラント。

【請求項 3】

前記基本構造（１；３０；４０）は非再吸収性ポリマーを含有することを特徴とする請求項 1 または請求項 2 記載のインプラント。

【請求項 4】

前記基本構造（１；３０；４０）は下記の群、すなわち、ポリアルケン類、ポリプロピレン、ポリエチレン、部分的ハロゲン化ポリオレフィン類、完全ハロゲン化ポリオレフィン類、フッ素化ポリオレフィン類、ポリテトラフルオロエチレン、ポリビニリデンフルオライド、ポリイソプレン類、ポリスチレン類、ポリシリコーン類、ポリカーボネート類、ポリアリーールエーテルケトン類、ポリメタクリル酸エステル類、ポリアクリル酸エステル類、ポリイミド類、それらの重合性物質との共重合体類から選ばれる少なくとも一種の物質を含有することを特徴とする請求項 3 記載のインプラント。

【請求項 5】

前記基本構造（５０）は再吸収性ポリマーを含有することを特徴とする請求項 1 ～ 請求項 4 の一項に記載のインプラント。

【請求項 6】

前記基本構造（５０）は下記の群、すなわちポリヒドロキシ酸類、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリヒドロキシブチレート類、ポリヒドロキシバレリエート類、ポリカプロラクトン類、ポリジオキサノン類、合成および天然オリゴ - およびポリアミノ酸類、ポリホスファゼン類、ポリ無水物類、ポリオルトエステル類、ポリホスフェート類、ポリホスホネート類、ポリアルコール類、ポリサッカリド類、ポリエーテル類、ポリアミド類、脂肪族ポリエステル類、芳香族ポリエステル類、それらの重合性物質との共重合体類、および再吸収性ガラス類から選ばれる少なくとも一種の物質を含有することを特徴とする請求項 5 記載のインプラント。

【請求項 7】

前記基本構造がメッシュ（１）、テープ（５０）、フィルム、穿孔フィルム、フェルト、フリース、連続気泡フォーム・フィルムからなる群から選ばれる一種の形態を有することを特徴とする請求項 1 ～ 請求項 6 の一項に記載のインプラント。

【請求項 8】

前記超音波下に検知可能なエレメント（２）は下記の群、すなわち生理学的に許容し得る気体類；３８において気体状態で存在する低沸点液体；および超音波下で気化する低沸点液体から選ばれる少なくとも一種の物質を含有することを特徴とする請求項 1 ～ 請求項 7 の一項に記載のインプラント。

【請求項 9】

前記超音波下に検知可能なエレメント（２；１０；２０；３２；４２；５２）は下記の群、すなわち非 - 、部分的、および完全フッ素化 n - 、イソ - 、ネオ - およびシクロアルカン類、フルオロプロモアルカン類、六フッ化イオウ、水素、窒素、酸素、空気、二酸化炭素、ヘリウム、ネオン、アルゴン、キセノン、およびクリプトンから選ばれる少なくとも一種の物質を含有することを特徴とする請求項 8 に記載のインプラント。

【請求項 10】

前記超音波下に検知可能なエレメント（２；１０；２０；３２；４２）は非再吸収性構造材料を含有することを特徴とする請求項 1 ～ 請求項 9 の一項に記載のインプラント。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記超音波下に検知可能なエレメント(2; 10; 20; 32; 42)は下記の群、すなわち、ポリアルケン類、ポリプロピレン、ポリエチレン、部分的ハロゲン化ポリオレフィン類、完全ハロゲン化ポリオレフィン類、フッ素化ポリオレフィン類、ポリテトラフルオロエチレン、ポリビニリデンフルオライド、ポリイソプレン類、ポリスチレン類、ポリシリコン類、ポリカーボネート類、ポリアリールエーテルケトン類、ポリメタクリル酸エステル類、ポリアクリル酸エステル類、ポリイミド類、親水性架橋ポリマー類、シリコン類、それらの重合性物質との共重合体類、セラミック類、ガラス類、金属類、および炭素から選ばれる少なくとも一種の物質を含有することを特徴とする請求項 10 に記載のインプラント。

10

【請求項 1 2】

前記超音波下に検知可能なエレメント(52)は再吸収性構造材料を含有することを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 1 1 の一項に記載のインプラント。

【請求項 1 3】

前記超音波下に検知可能なエレメント(52)の前記構造材料は下記の群、すなわち、ポリヒドロキシ酸類、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリヒドロキシブチレート類、ポリヒドロキシバレレート類、ポリカプロラクトン類、ポリジオキサノン類、合成および天然オリゴ- およびポリアミノ酸類、ポリホスファゼン類、ポリ無水物類、ポリオルトエステル類、ポリホスフェート類、ポリホスホネート類、ポリアルコール類、ポリサッカリド類、ポリエーテル類、ポリアミド類、脂肪族ポリエステル類、芳香族ポリエステル類、天然ポリアミノ酸類、合成ポリアミノ酸類、遺伝的に産生されたポリアミノ酸類、コラーゲン、r h コラーゲン、絹、疑似ポリアミノ酸類、ポリシアノアクリレート類、ポリエチレングリコール類、ポリビニルアルコール類、誘導セルロース類、脂肪類、ワックス類、脂肪酸類、脂肪酸エステル類、ポリ燐酸エステル類、それらの重合性物質との共重合体類、および再吸収性ガラス類から選ばれる少なくとも一種の物質を含有することを特徴とする請求項 1 2 に記載のインプラント。

20

【請求項 1 4】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分が長さ、幅および高さがそれぞれ 0.1 mm ~ 50 mm の範囲内の予備成形体(2; 10; 52)として形成されていることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 1 3 の一項に記載のインプラント。

30

【請求項 1 5】

少なくとも一つの予備成形体が下記群、すなわち、リング(2)、円盤、小板、ボタン、平坦楕円体、半球、中実球、ビーズ、円筒、立方体、ブロック、円錐、棒、スリーブ、チューブ(10)、パイプ、およびフィルム(52)から選ばれる一種の形状を有することを特徴とする請求項 1 4 に記載のインプラント。

【請求項 1 6】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分が線状構造(20; 32; 42)として設計されていることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 1 5 の一項に記載のインプラント。

【請求項 1 7】

少なくとも一つの線状構造が下記の群、すなわち、テープ、棒、糸(20; 40)、撚り糸、結節フィラメント、フィルムテープ(32)および被覆撚り糸から選ばれることを特徴とする請求項 1 6 に記載のインプラント。

40

【請求項 1 8】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分は前記基本構造に下記の群、すなわち、溶融、溶接(2; 10)、溶液からの適用(52)、貼付、結節、前記基本構造に結合された保持手段への付着、繊維技術を用いる前記基本構造への導入(32; 42)から選ばれる少なくとも一種の方法で結合されていることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 1 7 の一項に記載のインプラント。

【請求項 1 9】

50

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分は超音波下に検知可能なシンボルを有し、該シンボルは好ましくは均等の間隔で反復して設けられていることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 18 の一項に記載のインプラント。

【請求項 20】

前記シンボルは下記の群、すなわち、線状構造からの縫製物、線状構造からの刺繍物、フィルムからエンボス加工物、および複数の物体からなるものから選ばれる一つの形態に設計されていることを特徴とする請求項 19 に記載のインプラント。

【請求項 21】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分は内壁が乾燥しまたは液体で濡れている単一～多気泡フォームを持つ構造を有することを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 20 の一項に記載のインプラント。 10

【請求項 22】

前記超音波下に検知可能なエレメント(20; 32; 42)の少なくとも一部分は気体充填マイクロカプセル(22)が埋設されているマトリックスを含有することを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 21 の一項に記載のインプラント。

【請求項 23】

前記マイクロカプセルは下記の群、すなわち、ポリマー中に埋設された液体により包囲されたマイクロカプセル類；脂肪中に埋設された液体中に包囲されたマイクロカプセル類；有機ゲル中に埋設されたマイクロカプセル類、ガラス中に埋設された液体に包囲されたマイクロカプセル類；疎水性ポリマー中に埋設されたマイクロカプセル(22)；親水性ゲル中に埋設されたマイクロカプセル類；架橋ポリマー中に埋設されたマイクロカプセル類；ポリマーゲル中に埋設されたマイクロカプセル類；連続ポリマーフォーム中に埋設されたマイクロカプセル類から選ばれる少なくとも一種の態様であって、該マイクロカプセルの直径が外側フォーム孔の孔径よりも一般に大きいことを特徴とする請求項 22 に記載のインプラント。 20

【請求項 24】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分はポリマーマトリックス中に中空系を含有する複合体を有する構造であることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 23 の一項に記載のインプラント。

【請求項 25】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分は気体含有外被により包囲された連続セル予備成形体または線状構造を持つ構造であることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 24 の一項に記載のインプラント。 30

【請求項 26】

前記超音波下に検知可能なエレメントの少なくとも一部分は少なくとも部分的に気体充填マイクロカプセルからなり、該マイクロカプセルは表面が融合され、すなわち、好ましくは熱的に表面をフィルム化され、イオンの架橋され、および/または化学的に架橋されていることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 25 の一項に記載のインプラント。

【請求項 27】

超音波下に検知可能なエレメント(52)の少なくとも一部分は膨潤したフィルムを有する構造を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 26 の一項に記載のインプラント。 40

【請求項 28】

前記インプラントは磁気共鳴断層撮影法でも検知可能であることを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 27 の一項に記載のインプラント。

【請求項 29】

磁気共鳴コントラストに有利な予備成形体または線状構造、好ましくは水、磁気共鳴造影剤および/または脂肪を充填したチューブを含む予備成形体または線状構造を特徴とする請求項 28 に記載のインプラント。

【請求項 30】

下記の群、すなわち、天然成分、合成成分、抗生物質、化学治療剤、細胞増殖抑制剤、転 50

移阻害剤、抗糖尿病薬、抗真菌薬、婦人科薬、泌尿器薬、抗アレルギー薬、性ホルモン、性ホルモン阻害剤、止血薬、ホルモン、ペプチドホルモン、抗鬱薬、抗ヒスタミン薬、裸DNA、プラスミドDNA、カチオン性DNA複合体、RNA、細胞成分、ワクチン、体内の天然細胞および遺伝的改変細胞でから選ばれる少なくとも一種の物質を好ましくは含む少なくとも一種の生物学的活性成分を特徴とすることを特徴とする請求項1～請求項29の一項に記載のインプラント。

【請求項31】

前記活性成分は下記の群、すなわち、前記基本構造中で、前記基本構造において、超音波下に検知可能なエレメント中で、および超音波下に検知可能なエレメントにおいて、カプセルに封入された形態、並びに吸収された形態から選ばれる少なくとも一種の形態で存在していることを特徴とする請求項1～請求項30の一項に記載のインプラント。

【請求項32】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、該超音波的に検知可能なエレメントの構造材料を押出し、かつその際に気体を該構造材料中に直接気化または超臨界的条件下で導入し、該気体は好ましくは、下記の群、すなわち、空気、二酸化炭素、窒素、窒素と二酸化炭素の混合物；六フッ化イオウ；不活性ガス類；直鎖状、分岐鎖状、または環状のアルカン類、部分的フッ素化アルカン類、パーフルオロアルカン類、ブロモフルオロアルカン類；および生理学的に許容し得る、NOのような酸化窒素類から選ばれる物質の少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項1に記載のインプラントの製造方法。

【請求項33】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、該超音波的に検知可能なエレメントの構造材料を化学的または物理的発泡剤の添加により発泡し、該発泡剤は好ましくは、下記の群、すなわち、水；非-、部分的、および完全フッ素化n-、イソ-、ネオ-およびシクロアルカン類；燐酸水素塩／炭酸水素塩／でんぷん混合物；亜硝酸アンモニウム；炭酸カルシウム；炭酸アンモニウム；炭酸塩と固体酸との混合物；容易に気化除去し得るモノマー類、オリゴマー類およびポリマー類、特にマレイン酸並びにそのエステル類およびその誘導体類、-ケトプロピオン酸、アセトンジカルボン酸、酒石酸並びにそれらのエステル類および塩類、オキサレート類、ジエン類と二酸化炭素または窒素からのディールス-アルダー付加物類縁体、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン[26677-08-7]、イタコン酸の単独および共重合体類およびこれらのエステル類、アゾビスイソブチル酸とジオール類、特にエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、オリゴエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ブタンジオール、ヘキサジオールとの共重合体類；アゾ化合物類、特にアゾジカルボンアミドおよび修飾アゾジカルボンアミド；ヒドラジン誘導体類、特に4,4'-オキシビス[ベンゾール]スルホンヒドラジド、ジフェニルスルホン-3,3'-ジスルホンヒドラジド、ジフェニレンオキシド-4,4'-ジスルホンヒドラジド、トリヒドラジノトリアジン；セミカルバジド類、特にp-トルイレンスルホニルセミカルバジド；テトラゾール類、特に5-フェニルテトラゾール；およびベンゾオキサジン類、特に無水イサトイン酸から選ばれる物質の少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項1に記載のインプラントの製造方法。

【請求項34】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、連続気泡フォームに気体を充填し、次いで表面に熱被膜形成することにより閉じ、その際、好ましくは血液およびポリマー溶解性の低い気体、特に下記の群、すなわち、パーフルオロメタン、パーフルオロエタン、パーフルオロプロパン類、パーフルオロブタン類、およびパーフルオロペンタン類から選ばれるガスの少なくとも一種を使用することを特徴とする請求項1に記載のインプラントの製造方法。

【請求項35】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、連続気泡フォームに気体を充填し、次いで生体適合性軟質粉体であって、好ましくは下記の群、すなわち、脂肪類、ワックス類、お

よび容易に溶融するポリマー類から選ばれる物質の少なくとも一種を含有する粉体を、塗布することにより封止し、好ましくは、次いで熱被膜形成を行うことを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 3 6】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、連続気泡フォームに気体を充填し、溶媒に溶解した塗布材料で封止し、次いで該溶媒を蒸発させることを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 3 7】

超音波的に検知可能なエレメントの製造中に、連続気泡フォームに気体を充填し、次いでモノマーコーティングで封止し、次いで、該コーティングを重合または架橋することを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。 10

【請求項 3 8】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、好ましくはポリプロピレンからなるシタックチックフォームであって、好ましくはその中に気体充填ガラス製中空球を埋設したシタックチックフォームを押出すことを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 3 9】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、気体含有または気体生成マイクロカプセルの存在下に溶媒からポリマーを沈殿させることを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。 20

【請求項 4 0】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、気体含有または気体生成マイクロカプセルを用いて界面重合を行うことを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 4 1】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、気体含有または気体生成マイクロカプセルの存在下に少なくとも一種の親水性モノマーまたはポリマーと化学的架橋剤の重合、重付加または重縮合を行うことを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 4 2】

前記重合、重付加または重縮合の際に得られるヒドロゲルは下記の群、すなわち、重合されたヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) ; 重合されたヒドロキシプロピルメタクリレート (HPMA) ; 重合された -メタクリロイル- -メトキシポリエチレングリコール ; 重合されたポリエチレングリコール-ビスアクリレート ; A-B-C-B-A 型の再吸収性プレポリマー (ただし、A = アクリル基またはメタクリル基、B = 加水分解により分解可能であり、ラクチド、グリコリド、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、トリメチレンカーボネート、ポリオルトエステル類、ポリ無水物類、ポリホスフェート類、ポリホスファゼン類および / またはポリアミド類および / またはそれらの共重合体類の一種、および C = 親水性ポリマー類、特にポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAAm) の一種である) から選ばれる物質の少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項 4 1 に記載のインプラントの製造方法。 30 40

【請求項 4 3】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、中空系または細いチューブを少なくともその両端において熱封止することを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 4 4】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、中空系または細いチューブを少なくともその両端において超音波により封止し、好ましくは、次いでワックスおよび / またはポリマーから作製された封止剤を塗布することを特徴とする請求項 1 に記載のインプラントの製造方法。

【請求項 4 5】

前記封止の前に、湿度を導入する際に気体を放出する剤を中空系または細いチューブ内に 50

導入し、該剤は好ましくは下記物質、すなわち、ベーキングパウダー、安息香酸ノカーボネート混合物、カーバイド、金属水素化物の一種を含有することを特徴とする請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記封止の前に、気体含有または気体生成マイクロカプセルの懸濁液を中空系または細いチューブ内に注入することを特徴とする請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記封止の前に、前記マイクロカプセルの分解阻害剤を前記中空系または細いチューブ内に追加注入し、該分解阻害剤は好ましくは下記物質、すなわち緩衝液類、酸類、塩基類、分解または溶媒和により pH 値を設定するポリマー類、エステラーゼ阻害剤類、プロテアーゼ阻害剤類、デキストラナーゼ阻害剤類、混合機能オキシダーゼ阻害剤類、抗凍結剤またはマイクロカプセルを分解する酵素の分解に有利な酵素類、超音波下で検知不能な拮抗的分解性ポリマー類の少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項 4 6 に記載の方法。

10

【請求項 4 8】

前記封止の前に、気体含有または気体生成マイクロカプセルの懸濁液を乾燥形態で中空系または細いチューブ内に注入することを特徴とする請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記封止の前に、診断用超音波下で気化するエマルジョンを中空系または細いチューブ内に注入することを特徴とする請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載の方法。

20

【請求項 5 0】

前記超音波的に検知可能なエレメントの穏やかな調製のために、親水性一もしくは二官能性モノマー類および/またはポリマー類の存在下に 5 0 未満で気体充填マイクロカプセルをヒドロゲル中に封入することを特徴とする請求項 1 記載のインプラントの製造方法。

【請求項 5 1】

前記超音波的に検知可能なエレメントの穏やかな調製のために、ジアルデヒドおよびポリアミンまたはタンパク質の存在下に 5 0 未満で気体充填マイクロカプセルを封入することを特徴とする請求項 1 記載のインプラントの製造方法。

【請求項 5 2】

前記封入は直接前記インプラント上に行うことを特徴とする請求項 5 0 または請求項 5 1 記載の方法。

30

【請求項 5 3】

前記封入は予備成形体または線状構造、特に糸の形で行い、該予備成形体または線状構造を、前記封入後、前記インプラントの可撓性基本構造に付着させることを特徴とする請求項 5 0 または請求項 5 1 記載の方法。

【請求項 5 4】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、気体充填マイクロカプセルまたはそれらの懸濁液を、予備成形体または線状構造、特に糸において気泡を現場発生させる予備工程として用いることを特徴とする請求項 1 記載のインプラントの製造方法。

40

【請求項 5 5】

エコー発生マイクロカプセルを前記インプラント中に気泡を発生させるための前駆体として使用することを特徴とする請求項 1 記載のインプラントの製造方法。

【請求項 5 6】

超音波的に検知可能なエレメントの調製中に、請求項 3 2 ~ 請求項 5 5 項の一項から得られる工程を特徴とする超音波的に検知可能なエレメントの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明はポリマーを主成分とする可撓性基本構造を有する面状インプラントに関する。

50

【 0 0 0 2 】

【 従来 の 技 術 】

本発明はポリマーを主成分とする可撓性基本構造を有する面状インプラントは、例えばメッシュまたはテープの形に製造されたものが普及している。それらは例えば外科処置において器官または組織を支持もしくは強化し、または治癒過程を促進するために用いられている。このようなインプラントは永続的にまたは一定期間患者の体内に留まっていることが必要とされることが多い。この場合、基本構造は非吸収性ポリマーまたは徐吸収性ポリマーを含有している。

【 0 0 0 3 】

時間が経過すると、挿入されたインプラントは移動し、収縮しまたは折り畳まれることがあり、このため患者に問題を引き起こすことがある。これは画像診断 (i m a g i n g) 方法を用いたとしても診断記録することが困難であり得る。というのは従来の面状インプラントは十分な可撓性を保証するために比較的に微細であり、処置後まもなく組織がそれらの中に成長して入り込み、従来普及している超音波またはX線のような診断方法を用いてももはや認識できなくなり、そのため診断に使用可能な判断を得ることが不可能になるからである。 10

【 0 0 0 4 】

したがって、(例えば、鼠蹊部または腹部ヘルニアの治療用の) 薄い面状ポリマーメッシュまたは(例えば膀胱領域に用いられる) テープを埋没した後、これらのインプラントは、広く認められているように、液状エコーの少ない境界(漿液腫 (s e r o m a)) により包囲されていることが超音波下で最初に示される。しかしながら、このコントラストは次には減少する (H . F . W e i s e r および M . B i r t h 、ピツェラルヒルルギッシェ・ソノグラフィー (V i z e r a l c h i r u r g i s c h e S o n o g r a p h i e) 、第 3 1 5 頁 ~ 3 1 6 頁、シュプリング・フェアーク、2 0 0 0 年も参照)。このため、問題を十分に認識することができず、その後のインプラントの取り扱いが不可能になる。というのは、従来の装置を用いてインプラントを検知することが不十分にしかできないか、または全く不可能であるためである。 20

【 0 0 0 5 】

P C T 国際公開第 W O 9 8 / 1 9 7 1 3 号には、エコー発生構造、すなわち超音波下で検知可能なものを表面に生成する(例えばカテーテルまたは注射器のような) 医療装置が記載されている。超音波像のコントラストは気体と濃厚な媒質との間の境界面により達成される。しかしながら、提案された塗膜は長期間使用されるインプラントには適していない。例えば、ポリウレタン塗膜は加水分解され易く、かつ有毒な残存モノマー(ジイソシアネート) および分解生成物を有する。文献には、ジイソシアネートおよびそれから調製されたプレポリマーの危険な性質(例えば、ジッシュ (Z i s s u) 他、コンタクト・ダーマタイティス (C o n t a c t D e r m a t i t i s) 3 9 (5) 、2 4 8 頁 ~ 2 5 1 頁 (1 9 9 8 年 1 1 月)) だけでなく分解生成物、例えば芳香族ジアミンの危険な性質(例えば、バティヒ (B a t i c h) 他、ジャーナル・オブ・バイオメディカル・マテリアルズ・リサーチ (J . B i o m e d . M a t e r . R e s . 2 3 (A 3 増補) 、第 3 1 1 頁 ~ 3 1 9 頁 (1 9 8 9 年 1 2 月)) についても多くの項目が記載されている。 40

これらはポリウレタンを埋没した後の遅発性の痛みおよびアレルギー反応の原因であることが議論されている。P C T 国際公開第 W O 9 8 / 1 9 7 1 3 号に開示されている塗膜の場合のさらなる問題点はインプラント上での機械的安定性である。詳しくは、インプラントメッシュによく用いられている平滑なポリマー、例えばポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレンおよびポリビニリデンフルオリドの場合は、単に浸漬するだけではインプラントに対する接着性は不完全になるが、これは薄いエコー発生フィルムは時間の経過とともに、特に曲げた際に、崩壊するからである。同じく記載されているポリアクリル酸塗膜も気泡がポリアクリル酸水溶液内に入ることにより医療装置上に堆積する泡を生成する。これらのアクリレートは水溶性であるため、この処方からは長期用インプラントに要求される持続性エコー・コントラストが得られないと考えられる。さらに、この塗膜は 50

開いた空孔のチャネルを含み、そのため比較的容易に詰まり、それらのコントラストが失われることが言及されている。加えて、クレーター状の陥凹が開示されているが、これはせいぜい簡単な信号増幅を引き起こすことができるだけである。というのはこれらの陥凹は時間の経過とともに濡れ、それらに位置している気泡が溶解するからである。

【0006】

例えば「アルブネックス (Albunex)」(モレキュラー・バイオシステムズ社 (Molecular Biosystems, Inc.) の商品名) のような市販の超音波造影剤の場合、その不十分な圧力安定性が問題となっている。生理学的に生じる低圧力 (ビュイユ (Vuille) 他、ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサイエティ・オブ・エコーカーディオグラフィー (J. Am. Soc. Echocardiogr.) 第7 (4) 巻、第347頁~354頁 (1994年7月~8月); A. ブレイマン (Braymann)、ジャーナル・オブ・アコースティック・ソサイエティ・オブ・アメリカ (J. Acoust. Soc. Am. 第99 (4 Pt 1) 巻、第2403頁~2408頁 (1996年)) でさえも、または急速な注射を行いまたは小さなカニューレを使用した場合に発生することがあるような大きすぎる圧力によっても、非常にわずかしき活性が残っていないかまたは完全に活性が残っていないほど大幅に造影剤が損傷される (ゾンネ (Sonne) 他、インターナショナル・ジャーナル・オブ・カーディアック・イメージング (Int. J. Cardiac Imaging)、第11 (1) 巻、第47頁~53頁 (1995年))。ゴットリーブ (Gottlieb) 他はビデオ濃度測定インビトロモデルにおいて10 mmHg ~ 180 mmHg の生理学的圧力で「アルブネックス」の崩壊の圧力依存性を観察し、生理学的圧力において十分に安定な超音波造影剤の必要性を指摘した。

10

20

【0007】

したがって、「アルブネックス」のような超音波造影剤は、PCT国際公開第WO 98 / 19713号にエコー発生塗膜用の気体含有原料として「アルブネックス」を使用することが提案されているにもかかわらず、長期用インプラントメッシュとして使用するのには適していない。高圧力に対する感受性のために、インプラント保有者が軽く咳をただけでインプラントのエコー発生性が損なわれることがあり得る。また、酵素に対する感受性もある。

【0008】

PCT国際公開第WO 95 / 01165号では、生理学的に許容し得る医療用の有機多孔集合体 (aerogels) および熱分解された多孔集合体 (すなわち炭素多孔集合体) が記載されている。しかしながら、これらの材料のため、いずれの具体化例も長期用インプラントとともに使用するのに適してはいないようである。例えば、レゾルシン、メラミンまたはレゾルシノールとホルムアルデヒド並びに炭素多孔集合体から作製された上述の付加物は通常インプラント材料ではない。さらに、そのような多孔集合体を超音波造影剤として使用したときに、埋没後にその気体含量が急速に失われることを防止するための適切な密封が開示されておらず、平坦な可撓性ポリマーインプラント上の塗膜または付着物に対する言及もない。

30

【0009】

米国特許第5,081,997号は、例えば直径5 μm のガラス粒子のような音波反射材料を例えばカテーテルのような医療用製品上に配する多くの実行可能な手段を記載している。中空粒子も言及されている。これらの音波反射材料に加えて、マトリックス中には気体が含有されている。しかしながら、面状長期用インプラントの使用には言及がない。

40

【0010】

米国特許第5,327,891号には、超音波下でのカテーテルの検知性をミクロ気泡を用いて向上する方法が示されている。

【0011】

PCT国際公開第WO 00 / 09187号には超音波下での医療装置 (例えば生検用針) の検知性を向上するプラスチック、特に重質ナノ粒子 (密度5 g / cm^3) 製複合体

50

が開示されている。しかしながら、面状長期用インプラントとともに使用するためには、そのような比較的に重質の粒子はそれほど適してはいない。

【0012】

近年、静脈内使用のための超音波造影剤の製造に対する多数の取り組みがなされている。これは本質的に例えば、脂肪酸（「レボピスト（Levovist）、シェーリング社」；B.B.ゴールドバーグ（Goldberg）、「超音波造影剤」、マルチン・デュニスト社、1997年）を含有していてもよい多孔性の糖のマイクロ粒子（「エコピスト（Echovist）、シェーリング社」）を震盪することにより製造される安定化マイクロ気泡（microbubbles）、またはわずかに架橋された気体充填タンパク質マイクロカプセル（「アルブネックス」、モレキュラー・システムズ社；「オプティソン（Optison）、MBI社」）を含む。また、ポリラクチド、ポリカプロラクトンその他の際吸収性ポリマーを主成分として製造される気体充填際吸収性ポリマー製マイクロ粒子の製造に対する多数の取り組みもある。

10

【0013】

しかしながら、既知の製品はいずれもそれ自体長期にわたって持続的超音波コントラストを生成するものではない。その理由は、安定化気泡は血液または組織中で溶解するか、あるいはタンパク質またはポリマーの殻が単純な加水分解または酵素による分割の結果分解するためである。例えば、EP0644777B1号に記載されているポリブチルシアノアクリレートから作製されたポリマー製マイクロ粒子は血清中で急速に分解され、4時間後には事前に濁っていた懸濁液が澄み、代謝物が100%検出される。この形態のかかる粒子は長期用インプラントには適していない。

20

【0014】

他の問題は、大部分が水中油型方法または油中水型方法に基づくマイクロカプセル調製方法である。この場合、例えば凍結乾燥により気体コアが生成される必要があり、そのためには完全に不透過性ではない壁が必要とされる。しかしながら、水はこのわずかに多孔性壁を通して再入することができる。これに伴う気体の損失により、超音波コントラストが低下する。

【0015】

発明の開示

本発明の目的はポリマーを主成分とする可撓性基本構造を有する面状インプラントであって、患者に埋没後一次的にまたは持続的に診断用超音波方法を用いて信頼性をもって検知可能である面状インプラントを提供することである。

30

【0016】

この目的は請求項1の特長を有する面状インプラントにより達成される。本発明の好適な態様は従属請求項から明らかになる。請求項30～請求項55はそのようなインプラントの製造方法に関し、請求項56はこのインプラントの本質的部品である超音波的に検知可能なエレメントの作製方法に関する。

【0017】

本発明の面状インプラントはポリマーを主成分とする可撓性基本構造と超音波的に検知可能なエレメントとを有する。これらのエレメントは気体を含有または生成する。気体生成エレメントとは患者の体内にインプラントを挿入した後または超音波検査中に、例えば患者の体内の温度が室温と比べて高いことにより、または超音波場により、気体を放出するエレメントを意味する。超音波で検知可能なエレメントの気体含有特性は、従って、少なくとも超音波検査中に存在しているが、これは超音波画像に良好なコントラストを生じるため、本発明のインプラントは超音波方法を用いて容易に視認可能である。超音波で検知可能なエレメントは埋没後少なくとも4週間検知可能に設定されるので、処置後一定時間でさえもまたは永続的にでさえもインプラントが検知できる。以下に詳細に説明するように、そのような長期間安定なエコー発生エレメントに対しては種々の実行可能な手段がある。エレメント（elements）という用語はここでは複数形であるが、そのようなエレメントを1個だけ含む相当するインプラントは当然に等しく本発明の一部を構成する

40

50

。以下、「超音波で検知可能」または「超音波的に検知可能」の代わりに、「エコー発生」という用語も使用する。

【0018】

インプラントは永続的埋没用に設定するのが好ましいが、再吸収可能にしてもよい。したがって、超音波的に検知可能なエレメントは組織適合性の形態であり、生体適合性である。すなわち、可能な限り有毒物質を長期間経過後でさえも放出せず、好ましくは永続的に基本構造に結合している。インプラントは全体的に可撓性であるのが好ましい。超音波で検知可能なエレメントにより、外科処置後の任意のときにまたはインプラントを挿入する際に必要に応じてインプラントが視認できるようになる。

【0019】

本発明は、面状の、可撓性の長期用インプラント（例えば、テープまたはメッシュ）を、インプラントの低重量、可撓性、曲げ強度、弾力性または引張り強度のような性質を従来のインプラントから変えずに、またはわずかしき変えずに、超音波下で検知可能にする。このエコー発生エレメントにより、インプラントが埋没のときに診断用超音波処置でよく認識できるようになる。インプラントの明確な認識が可能である。すなわち、例えば筋膜のような人体自体の構造から十分に目立つ。さらに、エコー発生エレメントの形の標識の十分な機械的安定性とインプラントの可撓性基本構造への安定した付着とが保証される。

【0020】

インプラントとして使用するためには、内容物および生じる可能性のある分解生成物の無害性のような条件を満たすことができる。本質的に長期用インプラントが関係しているので、エコー発生特性はエコー発生エレメントの形の標識がそれぞれの要件に合致するように設定される。したがって、非再吸収性または部分的再吸収性のインプラントは埋没の間または少なくとも、経験が示すように、合併症が起きる期間にもっともよく検知される標識を有している必要がある。一方、再吸収性インプラントはインプラントの基本構造が存在している期間にもっともよく視認でき、その後急速に崩壊または人体から排除される標識を含んでいる必要がある。このエコー発生エレメントの分解プロフィールは適宜材料を選択することによりインプラントの基本構造の分解プロフィールに合致させることが好ましい。

【0021】

本発明のインプラントは従来の、旧式の超音波装置を用いても検知可能であるが、例えば個別の共鳴効果、非線形効果、促進破壊音（stimulated acoustic emission）（B．ゴールドバーグ（Goldberg）編、「超音波造影剤（Ultrasound Contrast Agents）」、マルチン・デュニッツ（Martin Dunitz）社、1997年の第2章のフォルスベルク（Forsberg）著「超音波造影剤の物理（Physics of Ultrasound Contrast Agents）」も参照）、ハーモニック・イメージング（Harmonic Imaging）、パワードップラー（Power doppler）、パルス・インバージョン・ハーモニック・イメージング（Pulse Inversion Harmonic Imaging）（ATL社製HDI5000）、ジューメンズアンサンブル・ティッシュ・ハーモニック・イメージング（Siemens Ensemble Harmonic Imaging）（ソノライン・エレグラ（Sonoline Elegra）、ソノライン・オムニア（Sonoline Omnia））あるいはイメージング処理における新しい傾向、例えば3D法またはいわゆるジースケープ（SieScape（登録商標））が使用されている器械技術の新しい開発を考慮している。

【0022】

エコー発生エレメントは、それらの背後にある構造のX線もしくは磁気共鳴検査または超音波検査等の診断処置が角の造影によって妨害されないように配置することができる。

【0023】

超音波的に検知可能なエレメントが面状パターンで配置されると特に有利である。それは、この場合インプラントの移動またはインプラントの部分（例えば、隅部の周りの折り畳

10

20

30

40

50

み)が超音波イメージ上で容易に認識することができるからである。このパターンの個々の成分間の距離の変化から収縮または伸長さえも観察することができる。さらに、このパターンにより、切除、補助剤の注入または緊縛(tightening)のような事後の処置のための、インプラントの特に関心のある領域を、好ましくは侵襲性が最低限となる条件下で標識して超音波モニタリングを行うことも可能である。パターンはインプラント(またはその部分)を後に再び除去すべきであるならばインプラントの認識の際に有利でもある。特に、埋没中のインプラントの超音波検知性はパターンによりかなり全般的に改善される。

【0024】

基本構造は非再吸収性ポリマー、再吸収性ポリマーまたは非再吸収性ポリマーと再吸収性ポリマーとの混合物を含有してもよい。例えば、基本構造は場合によって部分的にもしくは完全に吸収性ではない1種以上の埋没可能なポリマーまたはそのようなポリマーの混合物を含有するのが好ましい。

10

【0025】

組織適合性の非再吸収性または非常に吸収の遅い再吸収性の物質の例としては、ポリアルケン類(例えば、ポリプロピレンまたはポリエチレン)、フッ素化ポリオレフィン類(例えば、ポリテトラフルオロエチレンまたはポリビニリデンフルオライド)、ポリアミド類、ポリウレタン類、ポリイソブレン類、ポリスチレン類、ポリシリコン類、ポリカーボネート類、ポリアリーールエーテルケトン類(PEEKs)、ポリメタクリル酸エステル類、ポリアクリル酸エステル類、芳香族ポリエステル類、ポリイミド類並びにこれらの物質の混合物類および/または共重合体類が挙げられる。再吸収性物質としては、例えば、ポリヒドロキシ酸類(例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレリエート)、ポリカプロラクトン類、ポリジオキサノン類、合成および天然オリゴ-およびポリアミノ酸類、ポリホスファゼン類、ポリ無水物類、ポリオルトエステル類、ポリホスフェート類、ポリホスホネート類、ポリアルコール類、ポリサッカリド類、ポリエーテル類、再吸収性ガラス類ならびにそのような物質の混合物類および/または共重合体類が考えられる。好ましくは、これらのインビボ再吸収持続期間は30日以上である。

20

【0026】

可撓性の基本構造はメッシュ、テープ、フィルムまたは穿孔フィルムとして構築し、原則として従来のタイプのものであるのが好ましい。可撓性の基本構造は1mmよりも薄いのが好ましい。所与の手術で使用すべきインプラントの形状は手術前に大きな材料からその寸法に切断する。

30

【0027】

超音波処置において特に明確に視認可能であるエコー発生エレメントは封入された気体または生理学的条件下および/または超音波下で気体を発生する化合物を含有する。特に好適なのは無毒および化学的に安定なエレメントまたはこれらの性質を最終生成物として持つ化合物である。

【0028】

エコー発生エレメントは基本構造に相当する構造材料(すなわち、気体または気体発生物質とは別に本質的にエコー発生エレメントがそれから製造される材料)を有しているのが好ましい。エコー発生エレメントはしたがって同様に非再吸収性、部分的に再吸収性または完全に再吸収性であってもよい。

40

【0029】

非再吸収性のインプラントの場合、線状構造(好ましくは糸)または予備成形体の形の生体適合性独立気泡またはシタクチックフォームが可撓性基本構造の製造後または製造中にインプラントに取付けられる。シタクチックフォームとは気体充填独立気泡フォームがマトリックス中に充填剤として中空球を用いることにより生成されるポリマー材料を意味する。

【0030】

50

パターンの形態の配置により、そのような予備成形体または糸を基本構造に取り付けて、インプラントがある領域では超音波下で視認可能ではないか視認可能性が低く、視認性がよい領域も含むようにすることができる。これらの標識により人体自体の構造を明確に認識し識別することができる。

【0031】

連続気泡フォームはシタクチックフォームの場合だけに使用すべきであり、外部孔径が流形よりも小さいことが必要である。境界的な場合は気体充填マイクロ粒子を含有するヒドロゲルである。

【0032】

糸および予備成形体の材料は、長期埋没の場合でさえも主鎖の加水分解による分解の心配がない発泡ポリオレフィン（例えば、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリビニリデンフルオライド、ポリテトラフルオロエチレン）であるのが好ましい。フォームを調製する方法は多数あるが、ほとんど1960年代前のものである（「ウルマンの工業化学百科事典（Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry）」第A11巻、第435頁、第5版1988年の「発泡プラスチック」も参照）。

10

【0033】

しかしながら、例えば、ジョージア工科大学でコ克蘭（Cochran）博士の研究グループにより製造された焼結された薄壁気体充填チタンまたは鋼製マイクロカプセルから作製された好適な金属製フォームまたはガラス製フォームも使用することができる。

20

【0034】

例えば、窒素、酸素、 CO_2 、パーフルオロアルカン、フッ素化アルカン、 SF_6 、希ガス類のような気体、または少量では生理学的に無害のアルカン類もしくはシクロアルカン類を押出成形中に直接気化法を用いてポリマー中に導入することができる。しかし、これは例えばいわゆるミュセル（MuCell（商標））法（トレクセル（Trexel）社）におけるような超臨界条件下でも行うことができる。ポリマーに対する透過性が低く、血液または血漿中にわずかしき溶解しない気体、例えばパーフルオロアルカンをポリプロピレン中に使用するのが有利である。

【0035】

さらなる実行可能な手段としては、文献に記載されているように膨潤剤（発泡剤）を用いて膨張させることである。アゾ化合物のような毒物学的に問題のある物質はこれらまたはその分解生成物が十分に封入されるときに限って使用すべきである。さらに好適なのはベーキングパウダー、水または例えばマロン酸およびそのエステル類のような容易に脱カルボキシル化し得る物質のような物質である。

30

【0036】

そのような方法により、エコー発生予備成形体あるいは糸または編物をインプラントの基本構造に種々のパターンで適用することができる。パターン状の配置の利点は人体自体の構造の識別性である。

【0037】

しかしながら、気体は中空ガラス体（例えば「スコッチライト（Scotchlite）」、3M社の商品名、「Q-セル（Q-cell）」PQ社の商品名）、発泡シリケート（例えば「パーライト・ホロー・スフィア（Perlite Hollow Spheres）」、ザ・シュンドラー（The Schundler）社の商品名）、ガラスフォームまたは気体充填ポリマーカプセル（例えば、PQ社の「プラスチック・マイクロスフィアズ（Plastic Microspheres）」）、アエロジェルまたは中空糸（例えば「ホローフィル（Hollofil）」、デュポン（DuPont）社の商品名）の封入により予備成形体または糸に永続的に含めることができる。この封入は、例えばスプレーコーティング、溶媒蒸発、配合または押出により行うことができる。

40

【0038】

さらなる実行可能な手段は予備成形体または糸にカーボン・ナノパイプを封入することか

50

らなる。ポンシャルル (P o n c h a r a l) 他 (サイエンス (S c i e n c e) 、第 283 巻、1513 頁 ~ 1516 頁 (1999 年 3 月 5 日)) はカーボン・ナノパイプがいくつかの MHz 帯域において非常に鮮明な電気力学的共鳴を表示することを示している。新規な超音波分析方法により、基本周波数だけでなく高調波周波数のこの共鳴の鮮明さが周囲の組織の共鳴信号からインプラントを非常によく分離するのに使用可能であるはずである。

【 0 0 3 9 】

特に加水分解性側鎖を有するポリマー、例えばポリアクリル酸エステル類またはポリメタクリル酸エステル類の場合、予備成形体または系に安定な中空体を使用することが推奨し得るが、これはさもないと加水分解および発泡の際気体の損失によりコントラストが失われるからである。ポリマーに追加の加水分解安定架橋を施すことは気体充填ガラスまたはポリマー粒子がパターンの標識から離脱しないようにするために推奨し得る。

10

【 0 0 4 0 】

予備成形体の調製は、例えば、好適なスターターシステム (例えば過酸化ベンゾイルおよび N , N ' - ジメチル - p - トルイジン) を用いて中空ガラス体と反応させたポリ (メチルアクリレート、メチルメタクリレート) 中でメチルメタクリレートを重合することにより行うことができる。そのようなモノマー - ポリマー系は 1960 年代以降、骨セメントにおいて使用されているので、長期間生体適合性であるとみなすべきでもある。良好な加工性を達成するために、アエロシルのような顔料に粘性を付与してもよい。

【 0 0 4 1 】

さらなる実行可能な手段としてはエコー発生気体充填マイクロカプセル (例えば超音波造影剤) を封入することである。これらは十分な温度、圧力および貯蔵安定性を有する。造影剤の包含は例えばチューブまたはチューブ状フィルム内に導入することにより行うことができる。造影剤の加水分解を抑える酸、塩基または緩衝系を添加することにも有効である。さらに、ゲルは酵素が造影剤に接近するのを防止することができる。しかしながら、長時間にわたって安定である、特に非再吸収性の超音波造影剤を調製するのが好ましい。例えば非経口用途に本質的であるような限定、すなわち粒子が脈管到達可能であり、したがって 10 μ m 未満の直径を持っている必要があるという限定はここでは該当しない。

20

【 0 0 4 2 】

気体充填エコー発生構造のヒドロゲルへの導入は、また、ヒドロゲル物体自体がしばらくたつと体内に存在しているような漿液腫のないインプラントの一定の識別性を与えるという利点も有する。これらの物体は超音波画像中で漿液腫様に見えることがある。生体適合性の天然および / または合成ポリマーは用途によりこれらのヒドロゲル用の材料であると考えることができる。イオンのまたは化学的に架橋されたポリアミノ酸類、合成高分子電解質類および部分的、非 - または完全加水分解されたポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸エステルもしくはポリシアンアクリル酸エステルを挙げることができる。さらに、ポリエチレングリコール類 (P E G s) 、ポリビニルアルコール類 (P V A s) 、ポリビニルピロリドン類 (P V P s) またはモノ - 、オリゴ - もしくはポリサッカリドを含むヒドロゲルを挙げることができる。

30

【 0 0 4 3 】

したがって、体内におけるインプラントの位置をそのようなエコー発生エレメントのパターン状配置および形状によって、真正の漿液腫または炎症の診断が誤って陽性または陰性に曲解されることなく確定することができる。したがって、気体充填物体に加えて、液体充填物体も有利であり得る。

40

【 0 0 4 4 】

エコー発生気体充填マイクロカプセルの封入もそれらが後方散乱だけでなく寸法および壁厚によっても一定の陽性コントラストを発生し、この散乱の共鳴周波数は診断的に普通の範囲 (0 . 5 MHz ~ 20 MHz) に設定することができ、それにより励起周波数において増幅されたエコー信号がもたらされる。加えて、例えば高調波画像診断法 (h a r m o n i c i m a g i n g) の場合のような非線形効果も使用することができる。さらに、

50

これらの粒子の例えば「促進破壊音 (stimulated acoustic emission)」と呼ばれるカラー・ダブラー (color-doubler) 効果 (ブロムリー (Blomley) 他、「医学および生物学における超音波 (Ultrasound in Medicine and Biology)」、第25(9)巻、第1341頁~1352頁 (1999年11月)) を使用することができる。

【0045】

エコー発生マイクロカプセルは人体内で約4週間から数年間安定であるように構築することができる。したがって、例えば長鎖シアノアクリレート類 (ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、...) またはメタクリル酸エステル類のエコー発生ミクロ粒子を調整することができる。非再吸収性ポリマーおよび再吸収性ポリマーからなる混合粒子も使用す

10

【0046】

例えば、若干のポリラクチド類、ポリラクチドグリコリド類、ポリカプロラクトン類またはポリジオキサノン類等のポリエステル類 (例えばポリヒドロキシ酪酸、ポリヒドロキシ吉草酸のような、... ポリヒドロキシ酸類)、ポリエーテルエステル類およびポリアミド類並びにそれらの混合物類および共重合体類製の徐再吸収性ポリマーインプラントの場合、気体は非再吸収性ポリマーとともに導入することができる。しかしながら、非再吸収性担体は除外される。代わりに、分解性ガラスカプセルまたは再吸収性エコー発生ポリマー製マイクロカプセルが、すでに説明したように可撓性基本構造の在籍から調製されたシタクチックフォームまたは主に連続気泡のフォームを調製するのに使用さ

20

【0047】

再吸収性ポリマーの分解も化学的組成および鎖長とは別に、寸法、多孔率および組織に一般的な条件 (例えば、物質輸送) によっても決まることがあるので、エコー発生領域は分解特性および再吸特性が実際のインプラントと合致している必要がある。さらに (例えば脂肪、ワックス、ポリマー、無機物のような) 再吸収性物質、(例えば酸化物系顔料、炭酸化顔料、カルボン酸、無水物のような) 配合ポリマー添加物または膨張および分解挙動に影響する配合ポリマーを用いた追加の塗膜を設けることで影響を与えることができる。

【0048】

本発明のインプラント調製方法の一態様では、エコー発生マイクロカプセルをインプラント中で気泡を調製するための出発粒子として用いる。これらの出発粒子は調製後または埋没後も完全にまたは部分的にそのまま保持することができる。しかしながら、それらは調製完了時または埋没後まもなく変化しもはや存在しないことも考えられる。

30

【0049】

特定のエコー発生ミクロ粒子 (マイクロカプセル) は強い (例えば0.5バールよりも大きい) 圧力に一定の感受性を持つことが多く、かつ昇温する場合があるので、これらの場合、エコー発生線状構造 (例えば、フィラメント、糸) および予備成形体の調製方法として特に穏やかな調製方法を選択することが重要である。このために、以下の実行可能な手段を例として挙げる。

【0050】

a) 界面重合を用いる2相カプセル化法。気体充填ミクロ粒子を水相に分散し、そのpHを十分に塩基性の値に設定するか、または緩衝する。加えて、モノマー類の一種 (例えばジアミン成分) をこの水相に溶解し、第2のモノマー (例えば、カルボン酸ジクロリド) をより軽い有機相に溶解するが、この有機相はマイクロカプセルを溶解しないものである必要がある。

40

【0051】

それらの密度により、エコー発生マイクロカプセルは相界面の方向に浮遊する。適当に引き寄せると、マイクロカプセルが封入された糸を得ることができる。

【0052】

この原理は例えば他の重付加、重縮合または重合その他の系にも移すことができる。水系

50

中でアミン類、チオール類、アルコール類に結合することができ、アルデヒド類、アルコール類、セミアセタル類、無水物類、酸ハライド類、オルトピリジルジスルフィド類、ビニルスルホン類、エポキシド類、マレイン酸イミド類、スクシンイミジルエステル類、p-ニトロフェニルカーボネート類、オキシカルボニルイミダゾール類、ベンゾトリアゾールカーボネート類、アミン類から選ばれる少なくとも2個の反応性官能基を有する他の系も同じく適している。

【0053】

マイクロカプセルの位置安定性は表面上の官能基によりさらに向上させることができる。例えば、ガラス製マイクロカプセルを1, 1, 1-トリアルコキシシリルアミン類または1, 1, 1-トリアルコキシシリルエポキシド類との反応により表面改質することができ、それによりより良好な共有結合をフィラメントのマトリックスに導入することが達成可能である。同様の方法が表面改質気体充填ポリマー製マイクロカプセルを用いても可能である。

10

【0054】

b) 溶媒沈殿。さらなる実行可能な手段はエコー発生系を溶媒沈殿により調製し、その間に造影剤を封入することである。溶媒を適切に選択することが、特に感受性のポリマー製マイクロカプセルの場合に、重要である。この溶媒はカプセル材料を攻撃するものであってはならない。

【0055】

pH沈殿が特にポリアミド類（例えば、ナイロン）または中性pHで溶解性ではない若干のタンパク質に対して推奨される。pH沈殿は、例えば、PCT国際公開第WO 93/25242号に記載されているような気体充填ポリブチルシアノアクリレート製マイクロカプセルの場合に使用することができる。例えば、ナイロンを酸に溶解し、粒子をその中に懸濁し、適当な沈殿浴を用いて沈殿させる。

20

【0056】

c) 溶媒蒸発。エコー発生予備成形体または系はさらにエコー発生ミクロ粒子をポリマー溶液に懸濁した懸濁液を用いて調製することができる。溶媒を留去した後、ミクロ粒子を封入する。この場合も、溶媒は系および予備成形体の製造時に溶媒による粒子の損傷が大幅に回避されるように選択される必要がある。

【0057】

d) 誘導封入。インプラントの基本構造上にすでに配置されているか事後的にそれに適用される、溶解性でないが一般的な条件（例えば溶媒、pH、温度）下で膨張可能な系または予備成形体を膨張させる。エコー発生粒子をインプラントに適用し、その中に拡散させ、系または予備成形体の材料を初期状態に戻すこと（例えば、膨潤剤の除去、pH変化、温度変化）により封入する。

30

【0058】

e) フィラメントの押出し。単軸押出機または二軸押出機の場合にかなりの圧力が発生することがあるので、十分な圧力安定性をもつものとして製造元により提案されているものをガラス製中空粒子の場合に使用する必要がある。粒度はノズルの寸法に合わせて調製する必要がある。

40

【0059】

f) ヒドロゲルへの室温封入。ポリマー製マイクロカプセルは、下記実施例14に記載したように、低溶媒含量または無溶媒で、例えばヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）、PEGアクリレート、PEGメタクリレート、およびそれらの二官能性誘導体から調製されるように、親水性ポリマーゲル内に非常に穏やかに封入することができる。重合はUV下、ジアルコキシフェニルアセトフェノン類のような増感物質で促進し、またはインプラントの可撓性の基本構造に対しておよびマイクロカプセルの両方に対して穏やかな処理を可能にする低温開始剤の存在下で行われるのが好ましい。

【0060】

再吸収性の予備成形体をヒドロゲル含有再吸収性エコー発生マイクロカプセルから調製す

50

るためには、フォーカルシール (F o c a l S e a l (登録商標) 、 C A S 第 2 0 2 9 3 5 - 4 3 - 1 号) に用いられているようなモノマー類またはプレポリマー類を使用するのが好ましい。しかしながら、一般的には、親水性の再吸収性ビスアクリレート類またはメタクリレート類はすべて A - B - C - B - A 型のヒドロゲルの調製に適している。ただし、A = メタクリレート、アクリレートまたはビニルエーテル、B = ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ - 2 - ヒドロキシ - ブチレート、ポリ - 2 - ヒドロキシバレリエート、ポリトリメチレンカーボネートまたはそれらの共重合体、および C = 例えば、ポリエチレングリコール (P E G) 、ポリビニルアルコール (P V A) またはポリビニルピロリドン (P V P) のような親水性鎖である。

【 0 0 6 1 】

10

さらなる特に好ましい実行可能な手段はエコー発生ポリラクチド製マイクロカプセルをタンパク質の存在下でスプレー法により調製することである。これは D E 1 9 8 1 3 1 7 4 A 1 の実施例 2 に基づく下記の実施例 2 0 に記載されている。すなわち、例えば、通常のように引き続き乾燥することにより製造したのではなく、スプレー法を用いて気体コアが製造されている、アルミニウムの存在下で調製されたポリラクチド・コグリコリド粒子 (9 5 / 5) を調製後水に再懸濁し、例えばグルタルアルデヒドのようなジアルデヒドの添加により濡らした。これは任意的に凹部を含む適切な型内にインプラントの基本構造、例えばメッシュを置いて行うことができる。このようにして製造された予備成形体はそれ自体可撓性であり、原則としてメッシュにいくつかの目にわたって錨着されており、このメッシュは最終的に予備成形体中に封入され、そのため予備成形体付きインプラントは多くの塗布方法では達成されないような十分な安定性を有する。

20

【 0 0 6 2 】

意図した用途によっては、本発明のインプラントは埋没後に任意に局所的放出が可能な少なくとも一種の生物学的活性成分を有していると有利である。そのような活性成分として考えることができる物質は、例えば天然活性成分、合成活性成分、抗生物質、化学治療剤、細胞増殖抑制剤、転移阻害剤、抗糖尿病薬、抗真菌薬、婦人科薬、泌尿器薬、抗アレルギー薬、性ホルモン、性ホルモン阻害剤、止血薬、ホルモン、ペプチドホルモン、抗鬱薬、抗ヒスタミン薬、裸 D N A 、プラスミド D N A 、カチオン性 D N A 複合体、R N A 、細胞成分、ワクチン、体内の天然細胞または遺伝的改変細胞である。活性成分は例えばカプセルに封入された形態または吸収された形態で、特に基本構造上または超音波的に検知可能なエレメント (例えば予備成形体) 上に存在可能であり、特別の活性成分担体も考えることができる。そのような活性成分を用いると、適用により診断を改善することができるか、または治療効果を得ることができる (例えば、傷の治癒の向上、炎症の阻止) 。

30

【 0 0 6 3 】

磁気共鳴断層撮影法では、面状ポリマー性インプラントは、普通は視認可能である。しかしながら、特に、通常市販されているポリプロピレンメッシュよりも単位重量が低い軽いメッシュの場合は、体の水および脂肪のプロトンの傍にインプラント材料の非常に少ないプロトンが存在しているだけである。これらの場合に、十分な信号 - 対 - ノイズ比を得るために、測定時間を長くする必要があるが、その間患者はそれぞれの身体部分を静止状態に保つ必要があり、または腹部の検査の場合は、息を止める必要がある。加えて、これらのインプラントは薄いメッシュのストリップの形であり、典型的な走査深さである 6 m m でもすでにインプラントの正確な位置および場所を記録するのに問題を生じることがある。

40

【 0 0 6 4 】

この場合、本発明のインプラントの利点は、体内の意図した位置によって、脂肪に富む予備成形体を、例えば筋肉用インプラントに、または含水予備成形体を脂肪質の環境内のインプラント用に取り付けることができる。加えて、含水予備成形体は水の他に、例えば「エンドレム (E n d r e m) 」 (ゲールバート (G u e r b e r t)) 、ガトリニウム (G a d o l i n i u m) D T P A (アルドリッチ (A l d r i c h)) または「マグネビスト (M a g n e v i s t) 」 (シェーリング (S c h e r i n g)) のような普通に市

50

販されている磁気共鳴造影剤を含有していてもよい。

【0065】

そのような予備成形体または線状構造体も、例えば、磁気共鳴造影剤を充填した直径0.28mm、外径0.61mmのポリエチレン性チューブをメッシュに適用することにより設計することができる。例えばコンデンスミルクファントム（コンデンスミルク＋ゼラチン）中でT2* -加重勾配エコー・モードで測定するとき、チューブの造影剤のコアとポリマーのシェルの両方が明確に視認可能である。加えて、上記超音波的に検知可能なエレメントを個別に適用することができる。水相の適当な超音波造影剤を水性磁気共鳴造影剤と反応させ、混合物をチューブ内に注入して予備成形体を形成することも可能である。あるいはまた、これらの造影剤を十分に架橋されたゲル内のインプラントに適用して、造影剤がそこから拡散して出ることができないようにすることができる。さらに、超音波内で検知可能な封入されたフルオロアルカンも磁気共鳴コントラストを達成するのに適している。

10

【0066】

このようにして構築された本発明のインプラントに対しては、パレイ（Paley）他（ユーロピーン・ラジオロジー（Eur. Radiol.）、第7巻、第1431頁～1432頁（1997年））に記載されているような個別に特化した磁気共鳴系は不要である。普通に市販されている装置で十分であり、放射線技師は例えばメニスカス検査のために装置にすでに予備設定されている設定を用いて良好な結果を達成することができる。パレイ（Paley）他により記載されている特別の塗膜（ポリスチレンフィルムに超反磁性酸化鉄を封入したもの）も同様に上述の予備成形体または線状構造を用いると不要である。

20

【0067】

面状インプラント上に磁気共鳴における検知性のために設定され、超音波内でのインプラントの視認性を改善しないエレメントのみを設けることも考えられる。そのようなエレメントは、例えば上述のように磁気共鳴造影剤を充填したチューブとして構築することができる。

【0068】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明を、実施態様を用いて説明する。本発明のインプラントのさらなる実施可能な手段およびそれを調製する方法は請求項から直接明らかになる。

30

【0069】

実施例

実施例1：ポリプロピレンメッシュ上に一体形成されたフォームから作製された円形予備成形体

3個のフォーム片（3Mフォーム・メディカル・テープ第1773番、30ミル；独立気泡ポリエチレンフォーム、厚さ0.87mm）を、相互に3.5cmの距離をおいて、1.1cm×4.5cmの大きさの普通に市販されているポリプロピレンメッシュの中央に、製造元メッズカンド・メディカル社（Mediscand Medical AB）のいわゆるTVTシステムに用いられているように取付けた。丸いフォーム片（直径0.5cm）を事前に打ち抜いた。取付けは超音波溶接によりメッシュ側から行った。ブタの胃の一片に端部から約4cmに、全長にわたって約2cmの深さの切り込みを作製した。このメッシュ片に接触ゲルを塗布し挿入した。側面から3.75MHzのサウンドヘッドを有する東芝製超音波装置を用いて探測を行った。メッシュはほとんど認識可能ではないかまたは非常に弱くしか認識可能ではなかったが、予備成形体は明確に認識可能であり、とりわけ他の構造物から明確に識別可能であった。

40

pH = 7.0の燐酸緩衝液に38℃で3カ月間事前保持したメッシュ片も匹敵するコントラストを示した。

【0070】

実施例2：ポリプロピレンメッシュ上に一体形成された環状卵形予備成形体

50

フォーム片（3Mフォーム・メディカル・テープ第1773番、40ミル；独立気泡ポリエチレンフォーム、厚さ1.02mm）を、1.1cm×45cmの大きさの普通に市販されているポリプロピレンメッシュの中央に、製造元メッズカンド・メディカル社（Mediscand Medical AB）のいわゆるTVTシステムに用いられているように取付けた。このフォーム片を事前に卵形に切り出し（長さ1.3cm、幅0.8cm）、中心に孔（直径0.5cm）を設けた。取付けは超音波溶接によりメッシュ側から行った。

図1はこのインプラントの概略上面図である。同図において、可撓性の基本構造として使えるポリプロピレンメッシュは符号1で示し、ポリエチレンフォームから作製されるエコー発生予備成形体は2で示す。

ブタの胃の一片に端から約4cmに、全幅にわたって約2cmの深さの切り込みを作製した。このメッシュ片に接触ゲルを塗布し挿入した。側面から3.75MHzのサウンドヘッドを有する東芝製超音波装置を用いて探測を行った。メッシュはほとんど認識可能ではないかまたは非常に弱くしか認識可能ではなかったが、上記フォームは明確に認識可能であり、とりわけ他の構造物から明確に識別可能であった。図2はブタの胃に挿入されたインプラントの超音波図である。

10

【0071】

実施例3：ポリプロピレン系上の密封中空系

中空ポリイミド製ミクロ糸を太さ0.3mmのポリプロピレンフィラメント上に5cmの間隔で約1.3cmの厚さ（内径0.1mm、壁厚13μm、製造元マイクロルーメン（MicroLumen）社）に巻き付けて二重巻き取りを得た。これらの町行きを「ヒストアクリル（HistoaCRYL）」（B.ブラウン・サージカル社（B. Brown Surgical GmbH））で固定し、ついでパラフィンワックス（融点73～80）で密封した。これらの標識フィラメントは固定糸としてのメッシュにクロッシェ・ガルーン（crochet galloween）技法により導入することもできる。

ポリプロピレンフィラメントは超音波下では視認が困難であったが、標識は明確に認識可能であった。図3はこの標識フィラメントの超音波図である。

20

【0072】

実施例4：ポリプロピレンメッシュ上のガラス製中空体

ほぼ等体積のガラス製中空体（スコッチライト（Scotchlight（登録商標））K1、3M）とパラフィンワックスとの混合物を製造し、融解攪拌によりホモジナイズした。熱い混合物を冷えたガラス型内に注入した。固化膜（シタクチックフォームの高さは約1mmであった。幅約2mm、長さ0.8cmのストリップをメスで切り出した。これらを長さ45cm、幅1.1cmのポリプロピレンメッシュ上に置いた。これらのストリップから小片を取り、小球に成形し、メッシュ上にプレスした。この標識は長さが約2mm、幅が約1mm、高さが約0.7mmであった。次いで、この標識をクロロホルム中、2%ポリカーボネート溶液（「マクロロン（Makrolon）」、バイエル社（Bayer AG））数滴と反応させた。溶媒を留去した後、この標識をポリマーフィルム内に導入したが、激しい機械式摩擦によってもメッシュから除去することができなかった。このように、標識を中心から中心へ1.5cmの距離で適用した。

30

標識はBイメージおよびカラー・ダブラー・イメージ（ATL社からのUM9超音波装置）の赤 - および青 - コード・ピクセルにおいて明確なコントラストを示した。

40

【0073】

実施例5：ポリプロピレンメッシュ上の封入中空系

中空ガラス球の代わりに切断した中空系（「ホローフィル（Hollifil（登録商標））」、型番4H、デュポン社）を用いたことが異なる以外は実施例4と同様の手順に従った。

これらの標識はBイメージでは明確なコントラストを示したが、カラー・ダブラー効果は何ら示さなかった。

【0074】

50

実施例 6：複合メッシュ上に溶接された中空ポリエチレン予備成形体

両端を閉じたポリエチレンチューブ片を 5 cm 間隔で非再吸収性の、実験的に織ったポリプロピレン（「プロレン（Prolene（登録商標）」）、エシコン（Ethicon）社）およびポリビニリデンフルオライドとポリヘキサフルオロプロピレン（「プロノバ（Pronova（登録商標）」）、エシコン社）との混合物からなる製品に超音波で溶接した。この織物製品（メッシュ）はラッシュリーナ（Rascheline）RD3MT3/420SN 型クロッシェ・ガルーン機で調製した。このメッシュはポリプロピレン・ヤーンからなる大孔オープンメッシュに直径 0.15 mm の「プロノバ」モノフィラメントからなる着色プロッシェ糸を追加したものである。このメッシュへの溶接は平坦化されたチューブ両端においてメッシュ側から行った。

10

この密封チューブ片は以下のように製造した。

長さ約 3 cm のポリプロピレンチューブ片（参照番号 800/1000/420/100、シムズ・ポーテックス（Sims Portex）社）の両端を 120 で数秒間、追加の圧力を加えずに圧縮プレス内に保持した。平坦化および溶融された両端をそれぞれ約 3 mm の長さに切断した。この気体充填コア片は長さが 7 mm、コア直径が 1.57 mm であった。

【0075】**実施例 7：複合メッシュ上に熱封止した中空ポリエチレン予備成形体**

両端を閉じたポリエチレンチューブ片を 2 cm 間隔で非再吸収性の、実験的に織ったポリプロピレンとプロノバからなる織物製品（実施例 6 参照）に超音波で溶接した。このメッシュはラッシュリーナ（Rascheline）RD3MT3/420SN 型クロッシェ・ガルーン機で調製した。このメッシュはポリプロピレン・ヤーンからなる大孔オープンメッシュにプロノバ #5 - 0 モノフィラメントからなる着色プロッシェ糸を追加したものである。このメッシュへの溶接は平坦化されたチューブ両端においてメッシュ側から行った。

20

この密封チューブ片は以下のように製造した。

長さ約 3 cm のポリプロピレンチューブ片（参照番号 800/1000/420/100、シムズ・ポーテックス（Sims Portex）社）の両端を 120 で数秒間、追加の圧力を加えずに圧縮プレス内に保持した。平坦化および溶融された両端をそれぞれ約 2 mm の長さに切断した。この気体充填コア片は長さが 3 mm、コア直径が 0.28 mm

30

図 4 は両端が閉じたチューブ片 10 により形成されたエコー発生予備成形体の断面図である。切断面は気体充填コア 12 の領域にある。

【0076】

実施例 8：圧力感受性のガラス製中空体を有するエコー発生ポリプロピレンフィラメント
1 重量 % のガラス製中空体（「スコッチライト（Scotchlite（登録商標）」）K1、3M）を含有するポリプロピレン顆粒の混合物を調製した。この混合物を溶融し、ガラス棒で激しく混合した。このものは顕微鏡的厚さ 0.15 mm であった。顕微鏡下で、無傷のガラス製中空体（ガラス製マイクロカプセル）はフィラメントにおいて非常に明確に認識可能であった。

40

図 5 はフィラメント 20 から的一部分の側面図である。ガラス製中空体 22 の一部分はポリプロピレンおよび突起に部分的にのみ包囲されており、残りの部分は完全に封入されている。

水浴中で、このフィラメントは匹敵する太さのポリプロピレン製糸よりも明確により超音波下で大きなコントラストを示した。

【0077】**実施例 9：エコー発生フィルム片を有する織物**

1 % スコッチライト（Scotchlite（登録商標）」）K1（3M）およびポリプロピレン（エシコン社）からなる実施例 8 からの硬化複合体の一部を熱プレス中 30 分間の期間、180 の裏張り紙の間に保持した。次いで、得られたフィルムに 2 分間外圧 3 バ

50

ールをかけ、再度外圧なしに 180 で 15 分保持した。その結果、この複合フィルムは厚さが 0.58 mm であった。パンチングモールドで幅 3 mm のストリップを打ち抜いた。

このフィルムストリップはドビー機における緯糸として合わせ織りにおける効果糸として作出された。60 デニールのポリプロピレン・ヤーンを裏当て織物の経糸および緯糸として用いた。裏当て織物には平織を選択し、上述のエコー発生フィルム片を畝織り緯糸として平織に緯糸挿入 10 回目毎に 2 回挿入した。

図 6 はこの織物の構造の概略の形状を示す図である。裏当て織物（可撓性の基本構造）は符号 30 で示し、エコー発生フィルム片は 32 で示す。

【0078】

実施例 10：気体充填マイクロカプセルを含有するエコー発生フィラメントを有するインプラントメッシュ

2.5 重量 % のガラス製中空体（「スコッチライト（Scotchlight（登録商標）」SK38、3M）と上記ポリマー、ポリプロピレン（基本材料プロレン（Prolene（登録商標））、エシコン社）との混合物を溶融ポンプおよび多孔ノズルを有するハーケ（Haake）押出機において 230 で押出した。太さ 0.2 mm のフィラメントを得た。

これらのエコー発生糸をポリプロピレン・ヤーンとともにラッシュリーナ（Raschlelina）RD3MT3/420 SN 型クロッシェ・ガルーン機で加工した。この製造工程では、ポリプロピレン・ヤーンはコア糸として、エコー発生糸はブロッシェ糸として織り込まれた。

図 7 はポリプロピレン製コア糸 40 およびエコー発生ブロッシェ糸 42 を有する織物の一部分を示す図である。超音波的に検知可能なエレメント、すなわちブロッシェ糸 42 はこのようにインプラントの可撓性の基本構造に本実施例では構造成分として加工され、コア糸 40 とともにインプラントメッシュを形成する。

【0079】

実施例 11：ポリエチレン製エコー発生予備成形体

コア長さ 1.5 mm およびコア直径約 0.58 mm の予備成形体をポリエチレン製チューブ（参照番号 800/1000/420/100、シムズ・ポーテックス（Sims PorTex）社）から真鍮ステンシルを用いて製造した。このために、まずステンシルを直径 1.5 mm の二酸化ジルコニウム球（ミュールマイヤー・マールテヒニーク（Muehlmeier Mahltechnik）社）を圧縮プレス内で約 0.75 cm 間隔の 2 枚の真鍮シートの間で約 5 バールの圧力でプレスすることにより製造した。球を除去した後、それらの刻印が 2 枚のシート上に最大直径 1.5 mm および深さ約 0.75 mm で一直線に見出された。

チューブ片（参照番号 800/1000/420/100、シムズ・ポーテックス（Sims PorTex）社、内径 0.28 mm、外径 0.61 mm）をこれらのシートの一方の上に置き、若干のセロテープ（登録商標）（バイエルスドルフ（Beiersdorf））で刻印に合わせて固定した。この圧縮プレスを 120 に加熱し、次いでこのチューブ片を添付したシートと若干の裏当て紙を 1 バールの圧力下に数秒間保持した。除去後、厚さ約 0.28 mm および幅約 1.5 mm のフィルムを除去した。このフィルムは長さ約 1.5 mm、高さおよび幅約 0.6 mm の気体充填エレメントを 0.75 mm 間隔で有していた。

これらの予備成形体を水浴中、指で強く押圧したが、気体は逃げず、水は進入しなかった。この気体充填予備成形体をフィルム片に合わせて切断し、星型抑え縫（star-shaped topstitching）を用いて並列配置ロックステッチで縫製した。

【0080】

実施例 12：ポリプロピレンメッシュ上に気体充填ガラス製マイクロカプセルを有するポリエチレン製予備成形体

界面活性剤（「プルロニック（Pluronic）F127」、「ルトロール（Lutrol）」

10

20

30

40

50

o l) F 1 2 7」、バspf (B A S F) 社) 2 0 g とガラス製中空体 (「スコッチライト (S c o t c h l i t e (登録商標))」S 1、3 M) 2 . 5 g とを水 7 5 g に混合した冷混合物を調製した。これを 1 . 5 c m 間隔の結節 (k n o t s) を用いてポーテックス (P o r t e x) ポリエチレン製チューブ内に封入した。結節の傍の突出端を可撓性の基本構造としてのポリプロピレンメッシュに約 1 2 0 で熱封止した。この予備成形体間 (中心から中心) の間隔は 2 . 5 c m であった。

【0081】

実施例 13 : ポリプロピレンメッシュ上の安定化気体充填マイクロカプセル

エコー発生分解性ミクロ粒子を E P 0 6 4 4 7 7 7 B 1 の実施例 9 に従ってこれらを塩化ナトリウムおよびセトマクロゴール (C e t o m a k r o g o l) 中に希釈することなく調製した。ミクロ粒子を調製後、冷酸性化界面活性剤溶液 (「プルロニック (P l u r o n i c) F 1 2 7」、バspf (B A S F) 社 ; 2 0 %) に 1 倍 ~ 1 0 倍希釈し、若干量の長さ 0 . 5 c m のパナクリル (P a n a c r y l (登録商標)) 糸 (エシコン社) をあらかじめその中に伸ばしてあるポリエチレン製チューブ (シムズ・ポーテックス (S i m s P o r t e x) 社、内径 0 . 2 8 m m、外径 0 . 6 1 m m、参照番号 8 0 0 / 1 1 0 / 1 0 0) 内に注入した。パナクリル (P a n a c r y l (登録商標)) は再吸収性縫合材料であり徐々に分解して成分の乳酸とグリコール酸になる。次いで、チューブ両端を約 1 c m の間隔で結節し、チューブ両端を結節の反対側でポリプロピレン製メッシュに熱封止した。

このメッシュを p H = 7 の燐酸緩衝液中、恒温器内で 3 8 で 6 カ月間保持した。この時間経過後でさえも、充填チューブの形のエコー発生標識は超音波装置の B イメージおよびカラー・ダブラー (赤および青のコーディング) において依然として明確に認識可能であった。

【0082】

実施例 14 : 長期間安定なポリマー製マイクロカプセルを有する、ヒドロゲル内に切断されて封入されたポリプロピレンテープ

本実施例において記載されているのは、長期間安定なエコー発生マイクロカプセルの調製、およびそれらの室温における、インプラントテープにしっかりと錨着された生体適合性の長期間安定なヒドロゲル内への穏やかな封入である。

モノマーをオクチルシアノアクリレート (ダーマボンド (D e r m a b o n d (登録商標))、エシコン社) に変え、p H 値を中性に保ち (p H 設定なし)、2 時間の反応時間にした以外は実施例 13 と同様にして、エコー発生ミクロ粒子を調製した。約 4 カ月室温で貯蔵した後でさえも、この懸濁液は依然として貯蔵開始時に匹敵する高濃度の浮遊物質を示した。

モノマー / 溶媒混合物をヒドロキシエチルメタクリレート (H E M A、眼科品質、ポリサイエンシズ社 (P o l y s c i e n c e s L T D) 2 0 m l、2 , 2 - ジメトキシ - 2 - フェニルアセトフェノン (アルドリッチ (A l d r i c h)、2 4 6 5 0 - 4 2 - 8) 1 1 0 m g、イソプロパノール 1 0 m l およびエチレングリコールジメタクリレート (ポリサイエンシズ社) をポリエチレングリコール 3 0 0 6 0 m l に添加することにより調製した。しばらくして、明澄な溶液が形成された。

アルミニウムボウル内でミツロウから型を作製した。これを行うために、ミツロウをアルミニウムボウル内で溶融した。直径 m m の金属棒を 3 本この型内に挿入した。冷却後、これらの棒を取り出した。その結果、深さ約 5 m m の凹部が生じた。次いで、市販製品「T V T」に用いられているようなポリプロピレンテープ (メッシュ) をこれら 3 つの凹部の上に置き 2 本の針でワックスに固定した。

次いで、調製したモノマー溶液を中性で 4 カ月貯蔵したポリオクチルシアノアクリレート懸濁液の浮遊物 1 m l と反応させ、マグネチックスターラーで簡単に分散させた。このモノマー / 粒子混合物を型内に注入し約 1 5 c m の距離で UV 重合ランプ (ポリサイエンシズ社、カタログ番号 2 4 0 0 1) を用いて 0 . 5 時間照射した。

テープを型から注意深く取り出した後、テープの両端が約 5 c m x 1 . 5 c m x 3 m m の

10

20

30

40

50

大きさの足をからなるゲル予備成形体に封入されていることが判った。このテープは3 mm厚のゲルシートのほぼ中央に位置していた。高さ約5 mm、直径約5 mmの円筒状キャップを、型に合わせて、相互に約1.5 cmの距離をおいて配置した。光学顕微鏡下で無傷のミクロ粒子がゲル体内に認識可能であった。

次いで、ゲル標識を付けたこのテープを蒸留水で数日間洗った。水は毎日取り替えた。

【0083】

実施例15：「パナクリル」テープ上の気体封入物を有する「パナクリル」フィルムターシェリーネ（TascheLine）RD3MT3/420SN型クロッシェ・ガルーン機で80デニールの多繊維系からちょうど2 cm幅で製造された、徐吸収性の「パナクリル」テープ（エシコン社）にフィルム状の気体含有予備成形体を適用した。「パナクリル」（エシコン社）は95/5の比率のポリラクチド・グリコリドである。

このために、テープをPTFE-塗布シート状に置いた。テープの中央に相互に約1.5 cmの距離で、「パナクリル（Panacryl（登録商標））」（エシコン社）にも使用されている95/5ポリラクチド・グリコリドの5%溶液数滴をそれぞれの場合にクロロホルムに添加した。このシートを数分間70℃に加熱した。テープ内に直径約5 mmの多数の気泡状封入体を有する丸いフィルム片が形成された。このテープの繊維片はフィルムの両側に封入されている。フィルムの中心では、テープは溶解している。それにもかかわらず、気体含有フィルム片はテープに堅固に錨着されて機械的に擦っただけでは除去できなかった。

図8は気体含有フィルム片52を有するテープ50の部分の上面図である。

【0084】

実施例16：予備成形体としてのポリカーボネート製気体含有フィルムの調製

ポリカーボネート（「マクロロン（Makrolon）」、バイエル社）の10%クロロホルム溶液を調製した。真鍮製シート（約1 cm厚）上に、深さ約1 mmの切れ込みを有するスライダを用いて高さ1 mmにポリマー溶液を適用した。このようにして塗布したシートを加熱プレート（100℃）上に数分間置き、ときどきその上に冷空気を通した。直径約0.1 mm～3 mmの多数の気体を有するポリマーフィルムが形成された。気泡は密集し一層を成していた。

直径4 mmの丸い物体を打ち抜き、これらを、ポリエチレンメッシュを用いて超音波下で熱封止した。

【0085】

実施例17：エコー発生ミクロ粒子とシリコンからのフィルム状予備成形体の調製

成分A（「エッシル（Essil）244 A2」、アクソン（Axson）社）10部と成分B（エッシル244 B）、アクソン社のシリコン抽出（silicone extract）混合物を幅約1 cmのポリプロピレンメッシュ片上にブラシで薄く縦に塗布した。これらの片は約1 cm幅、相互に約2.5 cmの距離で製造され、メッシュを充填した。

第2の工程で、実施例13からのエコー発生ミクロ粒子混合物の浮遊材料から若干の物質を細いガラス棒を用いて取り出した。これは約1週間後に形成され、固形のクリーム状のコンシステンシーを有するものであり、これを個々のシリコン片上に展開した。さらに若干量のシリコン出発混合物を得られた約0.5 cm幅のミクロ粒子標識を有する片に添加した。終夜硬化した後、可撓性のゴム様フィルム片が形成されたが、これは中心に約0.05 mm～1 mmの大きさの気泡を含有していた。加えて、1 μm～2 μmの大きさのミクロ粒子を含有した直径約50 μmのミクロ封入体が観察された。

【0086】

実施例18：エコー発生ミクロ粒子を有するフィルム状予備成形体の調製

実施例13で調製したミクロ粒子懸濁液を激しく震盪することにより再懸濁し、水で1倍～20倍希釈した。次いで、実施例17からのシリコン出発混合物をPTFE-塗布金属シート上に塗布し、希釈したミクロ粒子懸濁液1 mlと反応させた。これを全面（約8 cm×8 cm）に塗布し、再びシリコン出発混合物を塗布した。得られたフィルムを終

夜室温に保った。大きさ0.05mm~1mmの気泡が形成され、フィルム上に均等に分布していた。

【0087】

実施例19：再吸収性エコー発生ミクロ粒子を有する徐再吸収性予備成形体の調製

ブチルシアノアクリレート（ジッヘル社（Sichel GmbH）を平底アルミニウムボウル内に約3cm×3cmの液体膜が形成されるように滴下した。次いで、実施例13からの未希釈の酸性懸濁液を約6滴添加し、混合物を終夜放置した。翌朝、約1mm~2mmの明確な境界を持つ均質に不透明のフィルムが形成された。ミクロ粒子滴が配置された地点では、より厚い、より不透明のフィルムの領域が観察された。このフィルムの厚さは約0.75mmであり、より厚い領域では、約2mmの厚さであった。顕微鏡下、フィルム全体にわたってミクロ粒子が認識された。実施例17および実施例18と対照的に、巨視的に視認できる気泡は形成されなかった。

10

【0088】

実施例20：再吸収性エコー発生ミクロ粒子を有する、部分的に再吸収性複合メッシュに付着した徐再吸収性予備成形体の調製

ポリラクチド95部とグリコリド5部とから調製された共重合体（パナクリル（Panacryl（登録商標）、エシコン社））を用いた以外はDe19813174A1の実施例2に基づき気体充填ミクロ粒子を調製した。

1mm×1mm、高さ0.5mmの大きさの正方形の隆起した領域を1mm² 毎に含む真鍮製シートにポリマー粒子を添加することにより、同じポリマーで型を調製した。水平シートを上置き、200より高い温度でポリマー粒子を溶融し、軽く手で押圧した。この型を水に浸漬して急冷し、フィルムを取り出した。このフィルムの厚さは1mmであり、等距離の0.5mmの凹部を有していた。上記第1の工程で得られたミクロ粒子の粉末をブラシでこれらの凹部に導入した。同じポリマーから作られた厚さ50μmの第2のフィルムをクロロホルム中で伸ばし、軽い圧力下で第1のフィルムに貼り合わせた。穿孔器を用いて予備成形体を打ち抜いて直径約6mmの丸いフィルム片の形にした。

20

これらのフィルム片をPTFE-塗布槽内に3cm間隔で置き、ポリプロピレン・ヤーン製の市販のインプラントメッシュ（「パイプロ（Vypro）」、エシコン社）とグリコリドとラクチドの90：10の比率の共重合体（バイクリル（Vicryl（登録商標）、エシコン社））とで覆った。次いで、ポリカーボネート（「マクロロン（Makrolon）」、バイエル社（Bayer AG））の10%（wt%）クロロホルム溶液を数滴これらフィルム片上に滴下し、フィルム片が溶解しないように、かつポリカーボネートフィルムによりメッシュに結合しているようにした。

30

【0089】

実施例21：気体封入体を有する徐再吸収性フィルムの調製およびそれから製造した予備成形体の部分的に再吸収性のメッシュへの結合

ポリラクチド・コグリコリド 95/5（パナクリル（Panacryl（登録商標））、エシコン社）から5%（wt%）クロロホルム溶液を調製した。この溶液50mlを数分間手で激しく震盪し、次いでIKA「ウルトラテュラックス（Ultraturrax）」攪拌機を用いて5,000rpmで攪拌した。この気泡含有粘稠溶液をPTFE-塗布型（充填レベル 約1mm）内に注入し、約50の加熱プレート温度で1.5時間保持した。非常に可撓性の高い約0.25mm厚の、気泡が封入され大部分が一層に分布したフィルムが形成された（大多数は直径0.5mm~1mmであった）。しかしながら、0.1mmよりも小さい気泡および若干の直径5mmのものも顕微鏡下で観察された。

40

直径5mmの丸い片を打ち抜いた。PTFEを塗布したシート上にこれらを2.5cm間隔で置いた。90/10ポリラクチド・コグリコリドおよびポリプロピレン（「パイプロ（Vypro）」、エシコン社））からなる4cm×11.5cmの複合メッシュをこれらのフィルム片上に置いた。このメッシュのフィルム片領域に5%ポリラクチド・コグリコリド溶液をペンキ用ブラシで塗布し、第2の打ち抜きフィルム片を相手方としてそれぞれの上に置いた。これらのフィルム片同士を手で簡単に押圧した。これらのフィルム片は

50

溶解せず、相互に接合した。

このようにして製造された気体充填予備成形体は直径が約 6 mm であり、厚さが約 0.5 mm であり、メッシュに堅固に錨着されて手で曲げたり、引き離そうとしたり、擦っただけではメッシュから取り外せなかった。

【0090】

実施例 22：徐再吸収性テープ上に再吸収性エコー発生マイクロカプセルを有する徐再吸収性フィルムの調製

フィルムの形成に異なるエマルジョンを用いた以外は実施例 15 と同様の手順を繰り返した。このために、スパン 80 (SPAN (登録商標) 80、ソルビタン・モノオレエート、シグマ (Sigma) 社) 約 2 ml、(パナクリル (Panacryl (登録商標)、エシコン社)) にも用いたポリラクチド・コグリコリドの 5 % クロロホルム溶液 5 ml および実施例 13 からの懸濁液約 0.5 ml からなるエマルジョンを単に手で震盪することにより調製した。このフィルム形成は 40 のテープ上で実施例 15 と同様に行った。

10

【0091】

実施例 23：ポリプロピレンテープ上のシタクチックフォームから作製した予備成形体直径 0.5 cm の円盤を実施例 9 で調製した複合フィルムから打ち抜いた。これらを市販のメッシュ状ポリプロピレンテープ (「TVT-テープ」、メズカンド・メディカル社 (Mediscand Medical AB) 上にメッシュの側面から 1.5 cm の距離で

20

一列に超音波で熱封止した。これらの円盤は機械的手段によってはテープから除去できなかった。また、円盤で標識された領域と未標識領域との間で弾力性または曲げ強度に感知し得る変化が認められなかった。

【0092】

実施例 24：ポリプロピレンテープ上にさらに磁気共鳴造影剤を含有する予備成形体部分的に磁気共鳴造影剤を充填したポリエチレン製予備成形体を調製した。このために、長さ約 3 cm のポリエチレン製チューブ片 (参照番号 800 / 1000 / 420 / 100、シムズ・ポータックス (Sims Portex) 社、内径 0.28 mm、外径 0.61 mm) の一端 120 で圧縮プレス内にさらに圧力を加えることなく数秒間保持した。次いで、若干の磁気共鳴造影剤 (「エンドレム (Endrem (登録商標))」(ゲール

30

バート (Guertbert) 社) を約 5 mm の高さに注入した。次いで、第 2 のチューブの側面を熱封止した。この平坦化され溶融された両端部をそれぞれ約 5 mm の長さに切り取った。気体と磁気共鳴造影剤とを充填したコア片の長さは約 1 cm であった。この予備成形体をメッシュ側からポリプロピレンメッシュ片に超音波で封止した。この予備成形体で標識したメッシュをコンデンスミルク / ゼラチンファントム (7 % コンデンスミルク 200 ml 中にゼラチン 6 g) 中に封入し、「ビスタ MRT (Vista MRT)」磁気共鳴装置 (1 テスラ) を用いて測定した。このチューブ片はメニスカス検査に用いられている T2* - 加重勾配エコー・シーケンスで明確に認識可能であった。

【0093】

産業上の利用分野

40

本発明に従えば、ポリマーを主成分とする可撓性基本構造を有する面状インプラントであって、患者に埋没後一次的にまたは持続的に診断用超音波方法を用いて信頼性をもって検知可能である面状インプラントが提供される。これらのインプラントは例えば外科処置において器官または組織を支持もしくは強化し、または治癒過程を促進するために用いられる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

実施例 2 に従って調製したインプラントの概略上面図である。

【図 2】

ブタの胃内に埋没後の実施例 2 に従うインプラントの超音波図である。

50

【図 3】

実施例 3 に従う標識フィラメントの超音波図である。

【図 4】

実施例 7 に従って調製した予備成形体の断面図である。

【図 5】

実施例 8 に従って調製されたフィラメントの部分の側面図である。

【図 6】

実施例 9 に従って調製された織物のパターン図案の概略図である。

【図 7】

実施例 10 に従って調製されたインプラントの概略上面図である。

10

【図 8】

実施例 15 に従って調製されたインプラントの概略上面図である。

【符号の説明】

- 10 チューブ片
- 12 気体充填コア
- 20 フィラメント
- 22 ガラス製中空体
- 30 裏当て織物（可撓性の基本構造）
- 32 エコー発生フィルム片
- 40 コア系
- 42 ブロッシュ糸
- 50 テープ
- 52 気体含有フィルム片

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/30482 A1

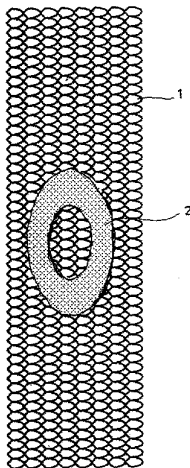
- (51) International Patent Classification: **A61L 27/50**, 26/00
(21) International Application Number: PCT/EP01/10086
(22) International Filing Date: 31 August 2001 (31.08.2001)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data: 100 50 199.0 11 October 2000 (11.10.2000) DE
(71) Applicant (for all designated States except US): **ETHICON GMBH** [DE/DE]; Robert Koch-Strasse 1, 22851 Norderstedt (DE).
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **PRIEWE, Jörg** [DE/DE]; Sophienblatt 71a, 24114 Kiel (DE).
- SCHULDT-HEMPE, Barbara** [DE/DE]; Rosenstrasse 23, 24576 Bad Bramstedt (DE). **WALTHER, Christoph** [DE/DE]; Dorfstrasse 35, 24568 Kattendorf (DE).
(74) Agents: **BOTH, Georg** et al.; Uexkill & Stolberg, Besselstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,

[Continued on next page]

(54) Title: AREAL IMPLANT WITH ULTRASONICALLY DETECTABLE ELEMENTS



WO 02/30482 A1



(57) Abstract: An areal implant has a flexible basic structure on a polymer basis (1) and ultrasonically detectable elements (2) which contain or produce gas and which are set up for detectability for at least four weeks after implantation. The implant can be non-ultrasonically detectable elements are foams (2) or microcapsules embedded in a matrix. The ultrasonically detectable elements are preferably designed as pre-shaped bodies (2) or linear structures such as e.g. threads.

WO 02/30482 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

Areal implant with ultrasonically detectable elements

The invention relates to an areal implant with a flexible basic structure on a polymer basis.

Areal implants with a flexible basic structure on a polymer basis, which are manufactured for example in the form of meshes or tapes, are widespread. They are used for example in a surgical procedure in order to support or strengthen an organ or tissue or to promote the healing process. Often, such an implant must remain permanently or at least for some time in a patient's body. In this case, the basic structure contains non-absorbable polymer or slowly-absorbable polymer.

Over time, the inserted implant can shift, shrink or fold. This can cause the patient problems. This can be diagnostically recorded only with difficulty if at all with imaging processes, as conventional areal implants are relatively fine, in order to guarantee a sufficient flexibility, and only a short time after the procedure tissue has grown through them to the extent that they can hardly, if at all, be recognized any longer using customary and widespread diagnostic methods such as ultrasound or x-rays so that no diagnostically usable pronouncements are possible.

Thus, after the implantation of thin areal polymer meshes, (e.g. for repairing inguinal or abdominal hernias) or tapes (which are used e.g. in the bladder area), the implants are, admittedly, initially shown well in the ultrasound as they are surrounded by

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 2 -

a liquid echo-poor border (seroma). However, the contrast subsequently lessens (see also H.F. Weiser and M. Birth, *Vizeralchirurgische Sonographie*, p. 315-316, Springer Verlag 2000). This can result in the cause of problems being only insufficiently recognized and a subsequent handling of the implant being no longer possible, as this is only insufficiently, or not at all, detectable with customary equipment.

10 In WO 98/19713, coating processes for medical devices (such as e.g. catheters or syringes) are described which produce echogenic structures, i.e. those detectable in the ultrasound, on the surface. The contrast in the ultrasound image is achieved by boundary surfaces between gas and dense media. The proposed
15 coatings are however not suitable for use with long-term implants. Thus polyurethane coatings are sensitive to hydrolysis and have toxic residual monomers (diisocyanates) and decomposition products. There are many items in the literature which refer to the critical properties of diisocyanates and the pre-
20 polymers prepared from them (e.g. Zissu et al., *Contact Dermatitis* 39(5), 248-251 (Nov. 1998)), but also of the decomposition products, such as aromatic diamines (e.g. Batich et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 23(A3 Suppl), 311-319 (Dec. 1989)). These are discussed as the cause of delayed pain and allergic reactions after implantation of polyurethanes. A further problem in
25 the case of the coatings disclosed in WO 98/19713 is the mechanical stability on the implant. Precisely in the case of the smooth polymers often used in implant meshes, such as polypropylene, polytetrafluorethylene and polyvinylidene fluoride, a
30 simple dipping process can lead to a defective adhesion on the implant; the thin echogenic film would crumble over time, in particular on bending. The polyacrylic acid coatings also described produce, through an entry of gas bubbles into an aqueous solution of polyacrylic acid, a foam which is deposited on the
35 medical apparatus. As these acrylates are soluble in water, it is to be assumed that this formulation does not lead to a la-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 3 -

sting echo contrast as is required for long-term implants. Furthermore, it is mentioned that this coating contains channels which are however open-pored and therefore fill up relatively easily and lose their contrast thereby. In addition, crater-
5 shaped indentations are disclosed which can at best however evoke a brief signal amplification as these indentations are wetted over time and gas bubbles situated in them dissolve.

In the case of commercially available ultrasound contrast agents
10 such as e.g. "Albunex" (trade name of Molecular Biosystems, Inc.), the defective pressure stability is problematic. Even low physiologically-occurring pressures (Vuille et al., J. Am. Soc. Echocardiogr. 7(4), 347-354 (July-Aug. 1994); A. Braymann, J. Acoust. Soc. Am. 99(4Pt1), 2403-2408 (1996)) or too great a
15 pressure, such as can occur in the case of too-rapid an injection or a small cannula, can damage the contrast agent so greatly (Sonne et al., Int. J. Cardiac Imaging 11(1), 47-53 (1995)) that only little or no activity remains. Gottlieb et al. (J. Ultrasound in Medicine, 14(2), 109-116 (1995)) observed in
20 a videodensitometric in-vitro model a pressure dependency of the destruction of "Albunex" at physiological pressures of 10 - 180 mm Hg and point to the need for an ultrasound contrast agent sufficiently stable at physiological pressures.

25 Therefore, ultrasound contrast agents such as "Albunex" are not suitable for use as long-term implant meshes despite the proposal in WO 98/19713 to use "Albunex" as gas-containing starting material for echogenic coatings. Because of the high pressure sensitivity, even a slight coughing of the implant carrier could
30 destroy the echogenicity of the implant. There is also an enzymatic sensitivity.

In WO 95/01165, physiologically acceptable organic aerogels and pyrolyzed aerogels (i.e. carbon aerogels) for medical purposes
35 are described. However, due to the materials, none of the embodiments appears suitable for use with a long-term implant. Thus

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 4 -

the adducts mentioned made from resorcin, melamine or resorcinol with formaldehyde as well as the carbon aerogels are not customary implant materials. Furthermore, no suitable sealing is disclosed which prevents such an aerogel, when used as ultrasound contrast agent from quickly losing its gas content after an implantation, nor are there references to a coating on, or attachment to flat, flexible polymer implants.

US 5,081,997 describes a number of possibilities of arranging sound-reflecting materials, such as e.g. glass particles with a diameter of 5 μm , on medical products such as e.g. a catheter. Hollow particles are also mentioned. In addition to these sound-reflecting materials, gases can be contained in a matrix. However, there are no references to uses with areal long-term implants.

In US 5,327,891, it is shown how the detectability of a catheter in the ultrasound can be improved using microbubbles.

WO 00/09187 discloses composites made of plastic and particularly heavy nanoparticles (density at least 5 g/cm³) which improve the detectability of a medical device (e.g. a biopsy needle) in the ultrasound. For a use with areal long-term implants, however, such relatively heavy particles are less suitable.

In recent years, there have been numerous approaches to the manufacture of ultrasound contrast agents for intravenous use. This essentially involves stabilized microbubbles which are produced e.g. by shaking porous sugar microparticles ("Echovist", Schering AG) which can also contain a fatty acid ("Levovist", Schering AG; Chapter 7 in B.B. Goldberg, "Ultrasound Contrast Agents", Martin Dunits Ltd, 1997), or slightly cross-linked, gas-filled protein microcapsules ("Albunex", Molecular Biosystems, Inc.; "Optison", MBI). There are also numerous approaches to the manufacture of gas-filled resorbable polymer

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 5 -

microparticles which are manufactured on the basis of polyac-
tides, polycaprolactones and other resorbable polymers.

However, none of the known products is capable in itself of
5 producing a lasting ultrasound contrast over a prolonged period,
as the stabilizing bubbles either dissolve in the blood or tis-
sue or the protein or polymer shell decomposes as a result of
simple hydrolysis or enzymatic splitting. Thus, polymer microp-
articles made from polybutylcyanoacrylates mentioned e.g. in EP
10 0 644 777 B1 are decomposed so rapidly in serum that after 4
hours the previously cloudy suspension is completely clear and
a metabolite is to be 100% detected. Such particles in this form
are not suitable for use with long-term implants.

15 Another problem is the preparation processes for the microcap-
sules which are based for the most part on oil-in-water proces-
ses or water-in-oil processes. In this case, a gas core must be
produced e.g. by freeze-drying, for which a not completely im-
pervious wall is required. However, water can also enter again
20 through this slightly porous wall; through the gas loss associa-
ted with this, the ultrasound contrast decreases.

The object of the invention is to provide an areal implant with
25 a flexible basic structure on a polymer basis which, after im-
plantation in a patient, can for some time or permanently be
detected reliably with diagnostic ultrasound processes.

30 This object is achieved by an areal implant with the features of
claim 1. Advantageous versions of the invention emerge from the
dependent claims. Claims 30 to 55 relate to processes for produ-
cing such implants and claim 56 relates to a process for manu-
facturing ultrasonically detectable elements, which are an es-
35 sential component of the implant.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 6 -

The areal implant according to the invention has a polymer-based flexible basic structure and ultrasonically detectable elements. These elements contain or produce gas. By a gas-producing element is meant an element which releases a gas after insertion of the implant in a patient's body or during an ultrasound examination, e.g. due to the temperature within the patient being higher compared with room temperature or due to the ultrasound field. The gas-containing character of the elements detectable with ultrasound, which is therefore present at least during an ultrasound examination, effects a good contrast in the ultrasound image, for which reason the implant according to the invention can reliably be made visible with an ultrasound process. The elements detectable with ultrasound are set up to be detectable for at least four weeks after implantation so that the implant can be detected even some time after the procedure or even permanently. As is described below in detail, there are various possibilities for such long-term-stable echogenic elements. Although the word "elements" is plural here, a corresponding implant which contains only one such element naturally equally forms part of the invention. In the following, instead of "detectable with ultrasound" or "ultrasonically detectable", the term "echogenic" is also used.

The implant is preferably set up for a permanent implantation, but can also be resorbable. The ultrasonically detectable elements are therefore present in histocompatible form and are biocompatible, i.e. if at all possible do not give off toxic substances even after a long time, and are preferably permanently connected to the basic structure. The implant is preferably flexible as a whole. The elements detectable with ultrasound enable the implant to be made visible as required at any time after the surgical procedure or upon insertion of the implant.

The invention enables areal, flexible long-term implants (e.g. tapes or meshes) to be made detectable in the ultrasound, the properties such as low weight, flexibility, flexural strength,

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 7 -

elasticity or tensile strength of the implant being unchanged, or only slightly changed, vis-à-vis a conventional implant. The echogenic elements permit the implant to be recognized well with diagnostic ultrasound procedures for the time of the implantation. An unequivocal recognition of the implant is possible; it stands out sufficiently from the body's own structures, such as e.g. fasciae. Furthermore, a sufficient mechanical stability of the marking in the form of the echogenic elements and a secure attachment to the flexible basic structure of the implant are ensured.

For use as an implant, conditions such as the harmlessness of the contents and of possible decomposition products can be fulfilled. As essentially long-term implants are involved, the echogenic properties are set so that the marking in the form of the echogenic elements is matched to the respective requirement. A non-resorbable or partially resorbable implant should therefore have markings which are best to be detected for the duration of the implantation or at least for the period of time in which, experience shows, complications occur. A resorbable implant, on the other hand, should contain markings which are best visible for the period when the basic structure of the implant is present and are then quickly broken down or eliminated from the body. The decomposition profile of the echogenic elements is preferably matched, by suitable choice of material, to that of the basic structure of the implant.

The implant according to the invention is detectable with conventional, also older ultrasound equipment, but takes account of new developments in instrument technology in which e.g. particular resonance effects, non-linear effects, stimulated acoustic emission (see also Forsberg, "Physics of Ultrasound Contrast Agents", Chapter 2 in "Ultrasound Contrast Agents", B. Goldberg (ed), Martin Dunitz Ltd 1997), Harmonic Imaging, Powerdoppler, Pulse Inversion Harmonic Imaging (HDI 5000 from ATL), Siemens Ensemble Tissue Harmonic Imaging (Sonoline Elegra, Sonoline

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 8 -

Omnia) or new trends in image processing, e.g. 3D processes or the so-called SieScape[®] process, are used.

The echogenic elements can be arranged so that other diagnostic
5 procedures, such as x-ray or magnetic resonance examinations or ultrasound examinations of structures lying behind them, are not disturbed by excessive shading.

10 It is particularly advantageous if the ultrasonically detectable elements are arranged in an areal pattern. This is because in this case a shift of the implant or sections of the implant (e.g. a folding round a corner) can be easily recognized on the ultrasound image. Even a shrinking or stretching can be observed
15 from the changed distances between the individual components of the pattern. Furthermore, it is possible by means of the pattern to mark particularly interesting areas of the implant for a subsequent treatment, such as cutting, injection of an auxiliary agent or tightening, under preferably minimally invasive conditions and accompanied by ultrasound monitoring. A pattern is
20 also advantageous upon recognition of the implant if the implant (or parts thereof) is later to be removed again. Not least, the sonographic detectability of the implant during the implantation is quite generally improved by a pattern.

25 The basic structure can contain non-resorbable polymer, resorbable polymer or mixtures of non-resorbable and resorbable polymer. The basic structure thus preferably contains one or more implantable polymers which are optionally partially, completely
30 or not resorbable, or mixtures of such polymers.

Examples of histocompatible non-resorbable or very slowly resorbable substances are polyalkenes (e.g. polypropylene or polyethylene), fluorinated polyolefins (e.g. polytetrafluoroethylene
35 or polyvinylidene fluoride), polyamides, polyurethanes, polyisoprenes, polystyrenes, polysilicones, polycarbonates, polyarylet-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 9 -

her ketones (PEEKs), polymethacrylic acid esters, polyacrylic acid esters, aromatic polyesters, polyimides as well as mixtures and/or co-polymers of these substances. There can be considered as resorbable substances, for example, polyhydroxy acids (e.g. 5 polylactides, polyglycolides, polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates), polycaprolactones, polydioxanones, synthetic and natural oligo- and polyamino acids, polyphosphazenes, polyanhydrides, polyorthoesters, polyphosphates, polyphosphonates, polyalcohols, polysaccharides, polyethers, resorbable glasses as 10 well as mixtures and/or co-polymers of such substances; preferably, the in vivo resorption duration is more than 30 days.

The flexible basic structure is preferably constructed as a mesh, tape, film or perforated film and can be of conventional 15 type in principle. Preferably, it is thinner than 1 mm. It is conceivable that the shape of an implant to be used in a given operation is cut to size from a larger piece of material before the operation.

20 Echogenic elements which are particularly clearly visible in ultrasound procedures contain encapsulated gases or compounds which generate gas under physiological conditions and/or ultrasound. Particularly suitable are non-toxic and chemically stable elements or chemical compounds with these properties as end 25 products.

Preferably, the echogenic elements have a structural material (i.e. a material from which the echogenic elements are essentially manufactured apart from the gas or the gas-generating 30 substance), which corresponds to the materials of the basic structure. The echogenic elements can thus likewise be non-resorbable, partially resorbable or completely resorbable.

35 In the case of non-resorbable implants, biocompatible, closed-cell foams or syntactic foams in the form of linear structures

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 10 -

(preferably threads) or pre-shaped bodies are preferably attached to the implant either subsequently or during the manufacture of the flexible basic structure. By syntactic foams are meant polymer materials the gas-filled closed cells of which are produced by hollow balls as filler in the matrix.

Through an arrangement in the form of patterns, such pre-shaped bodies or threads can be attached to the basic structure so that the implant is not, or poorly, visible in areas in the ultrasound and contains areas with good visibility. These markings permit an unequivocal recognition and differentiation of the body's own structures.

Open-cell foams should be used only in the case of syntactic foams and have an external pore diameter less than the particle size. A borderline case is hydrogels which contain gas-filled microparticles.

The materials of the threads and pre-shaped bodies are preferably foamed polyolefins for which there is no fear of hydrolytic decomposition of the main chain even in the case of long-term implantation (e.g. polypropylene, polyethylene, polyvinylidene fluoride, polytetrafluoroethylene). There are numerous processes for preparing foams, mostly from the 1960s or earlier (see also "Foamed Plastics" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Vol. A11, p 435 ff, 5th edition 1988).

However, suitable metal foams, e.g. made from sintered-together thin-walled gas-filled titanium or steel microcapsules as produced at the Georgia Institute of Technology by Dr. Cochran's working group, or glass foams, can also be used.

For example gases, such as nitrogen, oxygen, CO₂, perfluoroalkanes, fluorinated alkanes, SF₆, rare gases or also alkanes or cycloalkanes which are physiologically harmless in small doses, can be incorporated into the polymer using direct gassing pro-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 11 -

cesses during extrusion. But this can also take place under supercritical conditions such as e.g. in the so-called MuCell™ process (Trexel Inc.). It is advantageous to use gases which have only a low permeability in the polymer and dissolve only a little in blood or plasma, e.g. perfluoroalkanes in polypropylene.

A further possibility is expansion with swelling agents (blowing agents) as described in the current literature. Toxicologically problematic substances such as azo compounds should be used only when these or their decomposition products are sufficiently encapsulated. More suitable are substances such as baking powder, water or easily decarboxylizable substances such as e.g. malonic acid and its esters.

By means of such processes, echogenic pre-shaped bodies or else threads or knitted products can be applied in different patterns to the basic structure of the implant. The advantage of a pattern-form arrangement is the distinguishability of the body's own structures.

The gases can however also be included permanently in pre-shaped bodies or threads by means of an encapsulation of hollow glass bodies (e.g. "Scotchlite", trade name of 3M, of "Q-Cel", trade name of the PQ Corp.), expanded silicates (e.g. "Perlite Hollow Spheres", trade name of The Schundler Company), glass foams or gas-filled polymer capsules (e.g. "Plastic Microspheres" of the PQ Corp), aerogels or hollow threads (e.g. "Hollofil", trade name of DuPont). The encapsulation can be carried out e.g. by means of spray-coating, solvent evaporation, compounding or extrusion.

A further possibility consists of encapsulating carbon nanotubes in a pre-shaped body or thread. Poncharal et. al. (Science 283, 1513-1516 (March 5, 1999) showed that carbon nanotubes can display a very sharp electromechanical resonance in the region of

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 12 -

several MHz. By means of novel ultrasound analysis procedures, this resonance sharpness of the basic frequency, but also of the harmonic frequencies, should be exploitable to separate the implant very much better from the response signal of the surrounding tissue.

In particular in the case of polymers with hydrolyzable side chains, such as polyacrylic acid esters or polymethacrylic acid esters, the use of stable hollow bodies in the pre-shaped bodies or threads may be advisable as otherwise a loss of contrast through the loss of gas upon hydrolysis and expansion can result. An additional hydrolysis-stable cross-linking of the polymers may be advisable in order that the gas-filled glasses or polymer particles do not stray from a marking in a pattern.

Pre-shaped bodies can e.g. be prepared from the polymerization of methyl methacrylate in poly(methylacrylate, methyl methacrylate) reacted with hollow glass bodies with a suitable starter system (e.g. benzoyl peroxide and N,N'-dimethyl-p-toluidine). Such monomer-polymer systems have been used since the 1960s in bone cements, and are therefore also to be regarded as long-term biocompatible. To achieve good processing properties, the viscous properties can also be set with pigments, such as aerosil.

A further possibility is to encapsulate echogenic gas-filled microcapsules (e.g. ultrasound contrast agents). These should have a sufficient pressure, temperature and storage stability. The inclusion of the contrast agents can be carried out, e.g. via introduction into tubes or tubular films. It can be useful to add acids, bases or buffer systems which repress the hydrolysis of the contrast agents; furthermore, gels can prevent enzymes from approaching the contrast agents. Preferably, however, ultrasound contrast agents should be prepared which are stable over a long period of time, best of all non-resorbable. Limitations such as are essential e.g. for parenteral use, name-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 13 -

ly that the particles must be vessel-accessible and thus should have a diameter of less than 10 μ m, do not apply here.

The incorporation of gas-filled, echogenic structures into hydrogels also has the advantage that hydrogel objects of themselves offer a certain distinguishability of the seroma-free implant such as is present in the body after a while. These objects can appear seroma-like in the ultrasound image. Biocompatible natural and/or synthetic polymers can be considered as materials for these hydrogels, depending on application. Ionically or chemically cross-linked polyamino acids, synthetic polyelectrolytes and partially, non- or fully hydrolyzed polyacrylic, polymethacrylic or polycyanacrylic esters can be named. Furthermore, hydrogels which contain polyethylene glycols (PEGs), polyvinyl alcohols (PVAs), polyvinylpyrrolidones (PVPs) or mono-, oligo- or polysaccharides, can be named.

The position of the implant in the body can thus be established via the pattern-form arrangement and shape of such echogenic elements without the diagnosis of a genuine seroma or an inflammation wrongly being positively or negatively distorted. Thus, in addition to gas-filled objects, fluid-filled objects can also be advantageous.

The encapsulation of echogenic, gas-filled microcapsules also has the advantage that they not only generate a certain positive contrast through their back-scatter but also through size and wall thickness, the resonance frequency of this scattering can be set at the diagnostically customary range (0.5 to 20 MHz), which leads to an amplified echosignal at the excitation frequency. In addition, non-linear effects, such as e.g. in the case of harmonic imaging, can be used. Furthermore, colour-doubler effects which e.g. are called "stimulated acoustic emission" (Blomley et al., Ultrasound in Medicine and Biology 25(9), 1341-52 (November 1999)), of these particles can be used.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 14 -

The echogenic microcapsules can be constructed so that they are stable in the human body for approximately four weeks to several years. Thus, echogenic microparticles e.g. of long-chained cyanoacrylates (hexyl, heptyl, octyl, nonyl,...) or methacrylic acid esters can be prepared. Mixed particles consisting of non-resorbable and resorbable polymers can also be used.

In the case of slowly resorbable polymer implants, such as some polylactides, polylactide glycolides, polycaprolactones or polydioxanones and other polyesters (á, â, ã,...) polyhydroxy acids such as e.g. polyhydroxybutyric acid, polyhydroxyvaleric acid, polyether esters and polyamides and their mixtures and copolymers, the gases can be incorporated as with the non-resorbable polymers. However, non-resorbable carriers are excluded. Instead, decomposable glass capsules or resorbable echogenic polymer microcapsules are preferably used for the preparation of syntactic foams or predominantly closed-cell foams, as already described, prepared from the materials of the flexible basic structure.

As the decomposition of resorbable polymers can also depend, apart from the chemical composition and the chain length, on factors such as size, porosity and the general conditions in the tissue (e.g. substance transport), the echogenic regions should be matched in their decomposition and resorption properties to the actual implant. An influence can be exerted in addition with additional coatings with resorbable substances (such as e.g. fats, waxes, polymers, inorganic minerals), compounded polymer additives (such as e.g. oxidic, carbonated pigments, carboxylic acids, anhydrides) or compounded polymers which influence the expansion and decomposition behaviour.

In one version of a process for preparing an implant according to the invention, echogenic microcapsules are used as starting

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 15 -

particles for the preparation of bubbles in the implant. The starting particles can be completely or partially retained as such after the preparation or after the implantation. It is however also conceivable that they change and are already no longer present on completion of the preparation or only some time after the implantation.

As the particularly echogenic microparticles (microcapsules) often have a certain sensitivity to strong pressures (e.g. greater than 0.5 bar) and sometimes also to increased temperature, it is important in these cases to select particularly gentle preparation processes for echogenic linear structures (e.g. filaments, threads) and pre-shaped bodies. For this, the following possibilities are listed as examples.

a) 2-phase encapsulation process using interfacial polymerization. Gas-filled microparticles are dispersed in an aqueous phase, the pH of which is set at a sufficiently basic value or which is buffered. In addition, one of the monomers (e.g. a diamine component) is dissolved in the aqueous phase, and the second monomer (e.g. a carboxylic acid dichloride) is dissolved in the lighter organic phase, which should be a non-dissolver for the microcapsules.

Because of their density, the echogenic microcapsules float in the direction of the phase interfaces. With a suitable pull-off, a thread in which the microcapsules are enclosed can be obtained.

This principle can also be transferred to other systems, such as e.g. other polyadditions, polycondensations or polymerizations. Equally suitable are other systems which can couple in aqueous systems to amines, thiols or alcohols and have at least two functional reactive groups from the groups: aldehydes, alcohols, semiacetals, anhydrides, acid halides, orthopyridyl disulfides,

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 16 -

vinyl sulfones, epoxides, maleic acid imides, succinidyl esters, p-nitrophenyl carbonates, oxycarbonyimidazoles, benzotriazol carbonates, amines.

5 The location-stability of the microcapsules can be further increased by functional groups on the surface, for example, glass microcapsules can be surface-modified via reaction with 1,1,1-trialkoxysilyl amines or 1,1,1-trialkoxysilyl epoxides, a better and covalent incorporation into a filament matrix thereby being
10 achievable. A similar procedure is also possible with surface-modified gas-filled polymermicrocapsules.

b) Solvent precipitation. A further possibility is to prepare an echogenic thread via a solvent precipitation and in so doing
15 encapsulate the contrast agent. A suitable choice of solvent is important, especially in the case of sensitive polymer microcapsules. The solvent must not attack the capsule material.

A pH precipitation is advisable in particular for polyamides
20 (e.g. nylon) or some proteins which are not soluble at neutral pH. This can be used e.g. in the case of gas-filled polybutylcyanoacrylate microcapsules such as described in WO 93/25242. Thus nylon can be dissolved in acid and the particles can be suspended in it and precipitated using a suitable precipitation
25 bath.

c) Solvent evaporation. Echogenic pre-shaped bodies or threads can furthermore be prepared using a suspension of echogenic microparticles in a polymer solution. After the removal of the
30 solvent via evaporation, the microparticles are enclosed. In this case also, the solvents should be selected so that damage to the particles by the solvent is very largely avoided for the time of thread and pre-shaped body manufacture.

35 d) Induced encapsulation. It is also possible to allow threads or pre-shaped bodies which are not soluble, but capable of ex-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 17 -

pansion, under the prevailing conditions (e.g. solvent, pH, temperature) which are already either located on the basic structure of the implant or are subsequently applied to it to expand. The echogenic particles are applied to the implant, 5 diffuse into it and are enclosed by returning the thread or pre-shaped body material to the initial state (e.g. removal of the swelling agent, pH change, temperature change).

e) Extrusion of filaments. As sometimes considerable pressures 10 can occur in the case of single extruders or twin-screw extruders, those proposed by the manufacturer with sufficient pressure stability should be used in the case of glass hollow particles. The particle size to be used should be adjusted to the nozzle size.

15 f) Room-temperature encapsulation in hydrogel. Polymer microcapsules can be very gently encapsulated into hydrophilic polymer gels, as described below in Example 14, with low solvent content or solvent-free, such as e.g. prepared from hydroxyethyl methacrylate (HEMA), PEG acrylate, PEG methacrylates and their bi- 20 functional derivatives. The polymerization preferably takes place under UV, optionally accelerated with sensitizing substances, such as dialkoxyphenyl acetophenones or in the presence of low-temperature initiators which allow a gentle processing both 25 for the flexible basic structure of the implant and for the microcapsules.

To prepare resorbable pre-shaped bodies from hydrogel-containing resorbable echogenic microcapsules, monomers or prepolymers are 30 preferably used such as are used in FocalSeal® (CAS no. 202935-43-1). In general, however, all hydrophilic resorbable bisacrylates or methacrylates are suitable for the preparation of hydrogels of the type: A-B-C-B-A with A = methacrylate, acrylate or vinyl ether, B = polylactide, polyglycolide, poly-2-hydroxy- 35 butyrate, poly-2-hydroxyvalerate, polytrimethylene carbonate or their co-polymers, and C = a hydrophilic chain such as e.g.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 18 -

polyethylene glycol (PEG), polyvinyl alcohol (PVA) or polyvinyl pyrrolidone (PVP).

A further, particularly preferred possibility is to prepare
5 echogenic polylactide microparticles in the presence of a protein via a spraying process. This is described below in Example 20 on the basis of Example 2 of DE 198 13 174 A1. Thus, for example, polylactide coglycolide particles (95/5) prepared in the presence of albumin, in which the gas core is produced using the
10 spraying process and not, as is customary, via a subsequent drying, can be resuspended in water after preparation and wetted by the addition of a dialdehyde such as e.g. glutaraldehyde. This can be carried out in a suitable mould which optionally also contains recesses and into which the basic structure of the
15 implant, for example a mesh, is placed. As the pre-shaped bodies manufactured in this manner are themselves flexible and as a rule are anchored to the mesh over several stitches and the mesh is finally enclosed in the pre-shaped body, the implant with pre-shaped body has a sufficient stability such as is not achieved with many coating processes.
20

Depending on the intended use, it is advantageous if the implant according to the invention has at least one biologically active
25 ingredient which can optionally be released locally after the implantation. Substances which can be considered for such an active ingredient are for example natural active ingredients, synthetic active ingredients, antibiotics, chemotherapeutics, cytostatics, metastasis inhibitors, antidiabetics, antimycotics,
30 gynaecological agents, urological agents, antiallergics, sexual hormones, sexual hormone inhibitors, haemostyptics, hormones, peptide hormones, antidepressants, antihistamines, naked DNA, plasmid DNA, cationic DNA complexes, RNA, cell constituents, vaccines, cells occurring naturally in the body or genetically
35 modified cells. The active ingredient can e.g. be present in encapsulated form or in adsorbed form, in particular on the

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 19 -

basic structure or on ultrasonically detectable elements (e.g. pre-shaped bodies), special active-ingredient carriers also being conceivable. With such active ingredients, the diagnosis can be improved according to the application or a therapeutic effect can be achieved (e.g. better wound healing, inflammation inhibition).

In magnetic resonance tomography, areal polymer implants are normally visible. However, in particular in the case of light meshes which have a lower unit weight than polypropylene meshes customary in the trade, limitations can arise from the fact that very few protons of the implant material are present beside water and fatty protons of the body. To obtain a sufficient signal-to-noise ratio, in these cases, long measurement times, during which the patient must keep the respective body part still or, in the case of abdominal examinations, hold his breath, are necessary. In addition, if these implants are in the form of thin mesh strips, a typical scan depth of 6 mm can also already cause problems in recording the exact position and location of the implant.

In this case, the implants according to the invention have the advantage that, depending on the intended position in the body, fat-rich pre-shaped bodies can be attached to the implant for e.g. muscle implants or hydrous pre-shaped bodies for implants in a fatty environment. In addition, the hydrous pre-shaped bodies can also contain, as well as water, magnetic resonance contrast agents customary in the trade, such as e.g. "Endorem" (Guerbert), Gadolinium DTPA (Aldrich) or "Magnevist" (Schering).

Such pre-shaped bodies or also linear structures can be designed for example by applying polyethylene tubes filled with magnetic resonance contrast agent and having an internal diameter of 0.28 mm and an external diameter of 0.61 mm to a mesh. When measuring e.g. in a condensed-milk phantom (condensed milk plus gelatine)

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 20 -

with a T2*-weighted gradient echo mode, both the contrast agent core and the polymer shell of the tube are clearly visible. In addition, the described ultrasonically detectable elements can be applied separately. It is also possible to react a suitable
5 ultrasound contrast agent in aqueous phase with aqueous magnetic resonance contrast agent and to pour the mixture into a tube to thus form a pre-shaped body. Alternatively, these contrast agents can be applied to the implant in a sufficiently cross-linked gel from which the contrast agent cannot diffuse out.
10 Furthermore, the encapsulated fluoroalkanes detectable in the ultrasound are also suitable to achieve a magnetic resonance contrast.

For implants according to the invention constructed in this way,
15 a particularly specialized magnetic resonance system such as described in Paley et al. (Eur. Radiol. 7, 1431-1432 (1997)) is not necessary. Equipment customary in the trade is sufficient and the radiologist achieves good results with settings as already pre-set in the equipment for example for meniscus examinations.
20 A special coating as described by Paley et al. (superparamagnetic ferric oxide enclosed in a polystyrene film) is likewise not necessary with the pre-shaped bodies or linear structures mentioned above.

25 It is also conceivable to provide on an areal implant exclusively elements which are set up for detectability in magnetic resonance and do not improve the visibility of the implant in the ultrasound. Such elements can e.g. be constructed as a tube filled with magnetic resonance contrast agent, as described
30 above.

In the following, the invention is explained using embodiments. Further possibilities for the implant according to the invention
35 and processes for preparing it emerge directly from the claims. The drawings show in

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 21 -

- Figure 1 a schematic top view of the implant prepared according to example 2,
- 5 Figure 2 an ultrasound view of the implant according to example 2 after implantation in a pig's stomach,
- Figure 3 an ultrasound view of a marked filament according to example 3,
- 10 Figure 4 a cross-section through a pre-shaped body of the implant prepared according to example 7,
- Figure 5 a section from the filament prepared according to example 8, seen in side view,
- 15 Figure 6 a schematic representation of the pattern draft of the fabric prepared according to example 9,
- Figure 7 a schematic top view of the implant prepared according to example 10 and
- 20 Figure 8 a schematic top view of the implant prepared according to example 15.
- 25 Example 1: Circular pre-shaped bodies made from integral foam on polypropylene meshes
- 30 3 foam pieces (3M Foam Medical Tapes no. 1773, 30 mil; closed-cell polyethylene foam 0.87 mm thick) were attached at a distance of 3.5 cm from each other in the middle to a polypropylene mesh customary in the trade measuring 1.1 cm * 45 cm, as used in a so-called TVT system of the manufacturer Medscand Medical AB. The round foam pieces were punched out beforehand (diameter 0.5
- 35 cm). Attachment was by ultrasound welding from the mesh side.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 22 -

- A cut approximately 2 cm deep was made over the whole width, approximately 4 cm from the edge, in a piece of pig's stomach. The mesh strip was coated with contact gel and inserted. Sounding was carried out from the side with a Toshiba ultrasound apparatus with a sound head of 3.75 MHz. While the mesh was scarcely or only very weakly recognizable, the pre-shaped bodies were clearly recognizable and above all clearly distinguishable from other structures.
- 10 A mesh piece which was kept beforehand for 3 months in phosphate buffer of pH=7.0 at 38°C also showed a comparable contrast.

- Example 2: Annular oval pre-shaped body made from integral foam on polypropylene mesh

- A foam piece (3M Foam Medical Tapes no. 1773, 40 mil; closed-cell polyethylene foam 1.02 mm thick) was attached in the middle to a polypropylene mesh customary in the trade measuring 1.1 cm * 45 cm, as used in a so-called TVT system of the manufacturer Mediscand Medical AB. The foam piece was cut out as an oval beforehand (length 1.3 cm, width 0.8 cm) and provided with a central perforation (diameter 0.5 cm). Attachment was carried out by ultrasound welding from the mesh side.

- Figure 1 shows a schematic top view of the implant. In it, the polypropylene mesh which serves as a flexible basic structure is numbered 1 and the echogenic pre-shaped body made from polyethylene foam 2.

- A cut approximately 2 cm deep was made over the overall width, approximately 4 cm from the edge in a piece of pig's stomach. The mesh strip was coated with contact gel and inserted. Sounding was carried out from the side with a Toshiba ultrasound apparatus with a sound head of 3.75 MHz. While the mesh was scarcely or only very weakly recognizable, the foam was clearly

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 23 -

visible and above all clearly distinguishable from other structures. Figure 2 shows an ultrasound view of the implant inserted into the pig's stomach.

5

Example 3: Sealed hollow threads on polypropylene threads

Hollow polyimide microfibres were wound onto a 0.3 mm thick polypropylene filament at 5 cm intervals to a width of approximately 1.3 cm (internal diameter 0.1 mm, wall thickness 13 μ m, manufacturer MicroLumen) so that a double winding resulted. These regions were fixed with "Histoacryl" (B. Braun Surgical GmbH) and then sealed with paraffin wax (melting point 73-80°C). These marked filaments can also be incorporated into meshes as stationary threads in the crochet galloon technique.

Whereas the polypropylene filament was hardly visible in the ultrasound, the markings were clearly recognizable. Figure 3 shows an ultrasound view of the marked filament.

20

Example 4: Glass hollow bodies on polypropylene mesh

A mixture of approximately equal volumes of glass hollow bodies (Scotchlite® KI, 3M) and paraffin wax was manufactured and homogenized by melting and stirring. The warm mixture was poured into a cool glass mould. The solidified film (syntactic foam) had a height of approximately 1 mm. Strips approximately 2 mm wide and 0.8 cm long were cut with a scalpel. These were laid onto a 45 cm long and 1.1 cm wide polypropylene mesh. Small pieces were taken from these strips, shaped to a small ball and pressed onto the mesh. The marking had a length of approximately 2 mm, a width of approximately 1 mm and a height of approximately 0.7 mm. The marking was then reacted with some drops of a 2% polycarbonate solution ("Makrolon", Bayer AG) in chloroform. After the removal of the solvent by evaporation, the marking was

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 24 -

incorporated in the polymer film and could not be removed from the mesh by vigorous mechanical rubbing. In this way, markings were applied at a distance of 1.5 cm from centre to centre.

- 5 The markings showed a clear contrast in the B image and red- and blue-coded pixels in the colour-doubler image (UM9 ultrasound equipment from ATL).

10 Example 5: Encapsulated hollow threads on polypropylene mesh

The procedure was as in example 4 with the difference that, instead of hollow glass balls, cut hollow threads were used (Hollofil[®], type no. 4H, DuPont).

15

These markings showed a clear contrast in the B image, but no colour doubler effects whatsoever.

20 Example 6: Welded hollow polyethylene pre-shaped bodies on composite mesh

- Polyethylene tube pieces closed at the ends were welded with ultrasound, 5 cm from each other, to a non-resorbable, experimental woven product made from polypropylene (Prolene[®], Ethicon) and a mixture of polyvinylidene fluoride and polyhexafluoropropylene (Pronova[®], Ethicon). The woven product (mesh) was prepared on a Raschelina RD3MT3/420SN type crochet galloon machine. The mesh is a large-pored open mesh made from polypropylene yarns with additional coloured broché threads made from a "Pronova" monofilament of 0.15 mm diameter. The welding to the mesh was carried out from the mesh side at the flattened tube ends.

The sealed tube pieces were manufactured as follows:

- 35 A polyethylene tube piece approximately 3 cm long (ref. 800/1000/420/100, Sims Portex) was held for several seconds on

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 25 -

both sides at 120°C in a compression press without additional pressure. The flattened and melted ends were cut to size to a length of approximately 3 mm each. The gas-filled core piece had a length of 7 mm and a core diameter of 1.57 mm.

5

Example 7: Heat-sealed hollow polyethylene pre-shaped bodies on composite mesh

10 Polyethylene tube pieces closed at the ends were welded with ultrasound 2 cm from each other, to a non-resorbable, experimental woven product made from polypropylene and Pronova (see example 6). The mesh was prepared on a Raschelina RD3MT3/420SN type crochet galloon machine. The mesh is large-pored open mesh
15 made from polypropylene yarns with additional coloured broché threads made from Pronova # 5-0 monofilament. The welding to the mesh was carried out from the mesh side at the flattened tube ends.

20 The sealed tube pieces were manufactured as follows:
A polyethylene tube piece approximately 3 cm long (ref. 800/1000/420/100, Sims Portex) was kept for several seconds on both sides at 120°C in a compression press without additional pressure. The flattened and melted ends were cut to size to a
25 length of approximately 2 mm each. The gas-filled core piece had a length of 3 mm and a core diameter of 0.28 mm.

Figure 4 shows a cross-section through the echogenic pre-shaped body which is formed by a tube piece 10 closed at both ends. The
30 cutting plane lies in the region of the gas-filled core 12.

Example 8: Echogenic propylene filaments with pressure-sensitive glass hollow bodies

35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 26 -

A mixture of polypropylene granules containing 1 wt.-% glass hollow bodies (Scotchlite® K1, 3M) was prepared. This mixture was melted and mixed vigorously with a glass rod. A thread approximately 1 m long was pulled out with the glass rod. This had a
5 microscopic thickness of 0.15 mm. Under the microscope, the intact glass hollow bodies (glass microcapsules) were very clearly recognizable in the filament.

Figure 5 shows a section from the filament 20 in side view. A
10 section of the glass hollow body 22 is only partially surrounded by polypropylene and projects, the remaining section is on the other hand completely encapsulated.

In the water bath, the filament showed a clearly greater contrast in the ultrasound than a thread of comparable thickness made from polypropylene.
15

Example 9: Fabric with echogenic film strips

20 A part of the cured composite from example 8 consisting of 1% Scotchlite® K1 (3M) and polypropylene (Ethicon Inc.) was kept in a heating press for a period of 30 minutes between backing paper at 180°C. The resultant film was then subjected for 2 minutes to
25 an external pressure of 3 bar and kept once more for 15 minutes at 180°C without external pressure. The composite film subsequently had a thickness of 0.58 mm. Strips with a width of 3 mm were punched out with a punching mould.

30 The film strips were woven out as weft threads in a dobby loom as effect threads in a combined weave. Polypropylene yarns of 60 den were used for the warp and weft threads in the backing fabric. A plain weave was selected for the backing fabric and the echogenic film strip described above was inserted twice as a
35 rep-weave weft thread after every tenth weft insertion in the plain weave.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 27 -

Figure 6 shows the structure of the fabric in schematic form, the backing fabric (flexible basic structure) being numbered 30 and an echogenic film strip 32.

5

Example 10: Implant mesh with echogenic filaments which contain gas-filled microcapsules

A mixture of 2.5 wt.-% glass hollow bodies (Scotchlite® SK 38, 3M) and the polymer polypropylene (basic material for Prolene®, Ethicon Inc.) was extruded at 230°C in a Haake extruder with melt pump and multi-bore nozzle. Filaments 0.2 mm thick were obtained.

15 These echogenic threads were processed on a Raschelina RD3MT3/420SN type crochet galloon machine together with polypropylene yarns. The polypropylene yarns served as core threads and the echogenic threads were worked in as broché threads during the manufacturing process.

20

Figure 7 shows a section from the woven product with the core threads 40 made from polypropylene and the echogenic broché threads 42. The ultrasonically detectable elements, namely the broché threads 42, are thus worked into the flexible basic structure of the implant as a structural component in this example, forming the implant mesh together with the core threads 40.

30 Example 11: Echogenic pre-shaped bodies made from polyethylene

Pre-shaped bodies with a core length of 1.5 mm and a core diameter of approximately 0.58 mm were manufactured from a polyethylene tube (ref. 800/110/100, Sims Portex, internal diameter 0.28 mm, external diameter 0.61 mm) with the help of a brass stencil.

35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 28 -

To this end, the stencil was first manufactured by pressing zirconium dioxide balls with 1.5 mm diameter (Mühlmeier Mahl-technik) between two brass sheets approximately 0.75 cm apart in a compression press at approximately 5 bar pressure. After the
5 balls were removed, their impressions were found in a line on the two sheets with a maximum diameter of 1.5 mm and a depth of approximately 0.75 mm.

A tube piece (ref. 800/110/100, Sims Portex, internal diameter
10 0.28 mm, external diameter 0.61 mm) was laid onto one of the sheets and fixed to the right of the impressions with some Sellotape (Beiersdorf AG). The compression press was heated to 120°C, then the sheet with affixed tube piece and some backing paper kept under pressure of 1 bar for a few seconds. After
15 removal, a film of approximately 0.28 mm thickness and approximately 1.5 mm width was removed which had gas-filled elements with a length of approximately 1.5 mm and height and width of approximately 0.6 mm in intervals of 0.75 cm.

20 These pre-shaped bodies were pressed vigorously with the fingers in a water bath without gas escaping or water entering. The gas-filled pre-shaped bodies were cut to fit the film pieces and sewn in parallel-arranged lockstitches using star-shaped top-stitching.
25

Example 12: Pre-shaped bodies made from polyethylene tube with gas-filled microcapsules made from glass on polypropylene mesh

30 A cold mixture of 20 g surfactant ("Pluronic F127", "Lutrol F127", BASF) with 2.5 g glass hollow bodies (Scotchlite® KI, 3M) in 75 g water was prepared. This was enclosed in Portex polyethylene tubes using knots 1.5 cm apart. The projecting ends
35 beside the knots were thermally sealed at approximately 120°C to a polypropylene mesh serving as a flexible basic structure. The

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 29 -

distance between the pre-shaped bodies (centre to centre) was 2.5 cm.

5 Example 13: Stabilized gas-filled microcapsules on polypropylene mesh

Echogenic, decomposable microparticles were prepared according to example 9 of EP 0 644 777 B1 without diluting these in sodium chloride and Cetomakrogol. The microparticles were diluted 1 to 10 after preparation in cold, acidified surfactant solution ("Pluronic F127", BASF; 20%) and poured into a polyethylene tube (Sims Portex, 0.28 mm internal diameter, 0.61 mm external diameter, ref. 800/110/100) into which some Panacryl® threads (Ethicon GmbH) of a length of 0.5 cm had already been drawn beforehand. Panacryl® is a resorbable suture material and decomposes slowly into the components lactic acid and glycolic acid. The tube ends were then knotted at intervals of approximately 1 cm and the tube ends thermally sealed on the other side of the knots to a mesh made from polypropylene.

The mesh was kept in a phosphate buffer at pH=7 for 6 months at 38°C in the thermostat. Even after this time, the echogenic marking in the form of the filled tube were still clearly recognizable in the B image and the colour doubler (red and blue coding) of an ultrasound apparatus.

30 Example 14: Polypropylene tape, enclosed in sections in hydrogel, with long-term stable polymer microcapsules

In this example, there is described the preparation of long-term-stable, echogenic microcapsules and their gentle encapsulation at room temperature in a biocompatible, long-term-stable hydrogel, which is firmly anchored to an implant tape.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 30 -

Echogenic microparticles were prepared as in example 13, only the monomer was exchanged for octylcyanoacrylate (Dermabond[®], Ethicon) and the pH value was kept at neutral (no pH setting) with a reaction time of 2 hours. Even after approximately 4 months' storage at room temperature, the suspension still showed a comparatively high level of floating material, as at the beginning of the storage.

A monomer/solvent mixture was prepared by adding 20 ml hydroxyethyl methacrylate (HEMA, Ophthalmic Grade, Polysciences LTD), 110 mg 2,2 dimethoxy-2-phenylacetophenone (Aldrich, 24650-42-8), 10 ml isopropanol and 0.5 ml ethylene glycol dimethacrylate (Polysciences LTD) to 60 ml polyethylene glycol 300. After a period of time, a clear solution formed.

A mould was made from beeswax in an aluminium bowl. To do this, beeswax was melted in the aluminium bowl. Three metal rods with a diameter of 5 mm were inserted into the mould. After cooling, the rods were removed. Recesses of approximately 5 mm depth resulted. A polypropylene tape (mesh) as used for the commercial product "TVT" was then laid over the three recesses and fixed in the wax with 2 needles.

Then 50 ml of the prepared monomer solution was reacted with 1 ml floating material of the polyoctylcyanoacrylate suspension stored in neutral for 4 months and briefly dispersed with a magnetic stirrer. The monomer/particle mixture was poured into the mould and irradiated for half an hour with a UV polymerization lamp (Polysciences, catalogue no. 24001) at a distance of approx. 15 cm.

After careful removal of the tape from the mould, it was seen that the tape was enclosed on both sides in a gel pre-shaped body which consisted of a foot measuring approx. 5 cm * 1.5 cm * 3 mm. The tape lay approximately in the middle of the 3 mm thick gel sheet. Cylindrical caps approximately 5 mm high and approxi-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 31 -

mately 5 mm in diameter were situated at a distance of approximately 1.5 cm from each other, dictated by the mould. Intact microparticles were recognizable in the gel body under a light microscope.

5

The tape with the gel marking was then washed for several days with distilled water, the water being changed daily.

10 Example 15: "Panacryl" film with gaseous inclusions on
"Panacryl" tape

Gas-containing pre-shaped bodies in the form of films were applied to a slowly resorbable "Panacryl" tape (Ethicon), manufactured on a Tascheline RD3MT3/420SN type crochet galloon machine from 80 den multifilament threads with a width of just 2 cm. "Panacryl" (Ethicon) is a polylactide coglycolide in the ratio 95/5.

20 For this, the tape was laid onto a PTFE-coated sheet. In the middle of the tape, at distance of approximately 1.5 cm from each other, drops of a 5% solution of 95/5 polylactide coglycolide as also used in Panacryl[®] (Ethicon GmbH) are added in each case to chloroform. The sheet was heated for several minutes to
25 70°C. Round film pieces formed with numerous bubble-shaped inclusions in the tape with approx. 5 mm diameter. The filament pieces of the tape were enclosed by the film on both sides. In the centre of the film, the tape had dissolved. Despite this, the gas-containing film pieces were so firmly anchored to the
30 tape that they could not be removed mechanically by rubbing.

Figure 8 shows a top view of a section of the tape 50 with the gas-containing film pieces 52.

35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 32 -

Example 16: Preparation of gas-filled films made from polycarbonates as pre-shaped bodies

A 10% solution of polycarbonate ("Makrolon", Bayer AG) in chloroform was prepared. On a brass sheet (approx. 1 cm thick), the 1-mm-high polymer solution was applied with a slider with a 1-mm-deep indentation. The thus-coated sheet was laid for several minutes on a heating plate (100°C) and cold air was passed over it from time to time. A polymer film formed with numerous gas inclusions of approximately 0.1 to 3 mm diameter. The bubbles lay close together and in one layer.

Round objects with a diameter of 4 mm were punched out and these were heat-sealed with polypropylene meshes in the ultrasound.

Example 17: Preparation of film-like pre-shaped bodies from echogenic microparticles and silicone

A silicone educt mixture of 10 parts component A ("Essil 244 A2", Axson) and 1 part component B ("Essil 244 B", Axson) was applied thinly with a brush transversely onto a polypropylene mesh strip with a width of approximately 1 cm. Strips were produced with approximately 1 cm width and at a distance of approximately 2.5 cm from each other, which filled the meshes.

In a second step, some substance was taken with a thin glass rod from the floating material of the echogenic microparticle mixture from example 13, which had formed after approximately 1 week and had a solid, creamy consistency, and spread onto the individual silicone strips. Some more silicone starter mixture was then added to these strips with the obtained microparticle markings of approximately 0.5 cm diameter. After overnight curing, flexible rubber-like film strips had formed which contained, in the centre, bubbles measuring approximately 0.05 mm to 1 mm. In addition, microscopic inclusions with a diameter of approx. 50

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 33 -

μm were observed which contained microparticles measuring 1 to 2 μm .

5 Example 18: Preparation of film-like pre-shaped bodies with echogenic microparticles

The microparticle suspension prepared in example 13 was resuspended by vigorous shaking and diluted 1 to 20 in water. The
10 silicone starter mixture from example 17 was then painted onto a PTFE-coated metal sheet, reacted with 1 ml of the diluted microcapsule suspension, this was painted over its whole surface (approx. 8 cm * 8 cm) and coated again with starter mixture. The
15 resulting film was kept overnight at room temperature. Bubbles 0.05 to 1 mm in size formed, distributed evenly over the film.

Example 19: Preparation of slowly resorbable pre-shaped bodies with resorbable echogenic microparticles

20 Butylcyanoacrylate (Sichel GmbH) was added dropwise into an aluminium bowl with a flat base so that a liquid film of approximately 3 cm * 3 cm formed. Approximately 6 drops of the undiluted acid suspension from example 13 was then added and the
25 mixture was left to stand overnight. The next morning, a homogeneously cloudy film had formed with a clear border of approximately 1 to 2 mm. At the points where the microcapsule drops had been located, areas of thicker, cloudier film were observed. The film had a thickness of approximately 0.75 mm and in the region
30 of the thicker areas a thickness of approximately 2 mm. Under the microscope, microcapsules were to be recognized in the whole film. In contrast to examples 17 and 18, almost no macroscopically visible bubbles had formed.

35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 34 -

Example 20: Preparation of slowly resorbable pre-shaped bodies with resorbable echogenic microparticles and attachment to a partially resorbable composite mesh

5

Gas-filled microcapsules were prepared on the basis of De 198 13 174 A1, example 2, but from a copolymer made from 95 parts polylactide and 5 parts glycolide (Panacryl*, Ethicon Inc).

10 A mould was prepared from the same polymer by adding polymer granules to a brass sheet which every second millimetre contained square raised areas measuring 1 mm * 1 mm and 0.5 mm height. A level sheet was laid on and the polymer granules were melted on, exerting light manual pressure, above 200°C. The mould was
15 quenched under water and the film removed. The film had a thickness of 1 mm with equidistant recesses of 0.5 mm. The powder obtained in the first step from the microcapsules was introduced into the recesses with a brush. A second film made from the same polymer with a thickness of 50 µm was expanded in chloroform and
20 glued to the first film under slight pressure. A perforator was used to punch out pre-shaped bodies in the shape of round film pieces with a diameter of approximately 6 mm.

The film pieces were laid out 3 cm apart in a PTFE-coated trough
25 and covered with an implant mesh customary in the trade ("Vypro", Ethicon GmbH) made from polypropylene yarn and a copolymer of glycolide and lactide in the ratio 90 to 10 (Vicryl*, Ethicon). A 10% (wt.-%) solution of polycarbonate ("Makrolon", Bayer AG) in chloroform was then dropped onto the film pieces,
30 so that the film pieces did not dissolve and were connected to the mesh via the polycarbonate film.

Example 21: Preparation of a slowly resorbable film with gas
35 inclusions and connection of pre-shaped bodies

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 35 -

manufactured therefrom to a partially resorbable mesh

A 5% (wt.-%) solution in chloroform was prepared from a polylactide coglycolide 95/5 (Panacryl[®], Ethicon Inc.). 50 ml of this solution was shaken vigorously by hand for several minutes and then stirred with an IKA "Ultraturrax" stirrer at 5000 revolutions per minute. The bubble-containing, viscous solution was poured into a PTFE-coated mould (fill level approx. 1 mm) and kept for 1.5 hours at approximately 50°C heating-plate temperature. A very flexible film approximately 0.25 mm thick formed in which bubbles were enclosed, evenly distributed in for the most part a single layer (the majority with a diameter of 0.5 to 1 mm). However, bubbles smaller than 0.1 mm and also some with a diameter of 5 mm were also observed under the microscope.

Round pieces with a diameter of 5 mm were punched out. These were laid 2.5 cm apart onto a sheet coated with PTFE. A 4 cm * 11.5 cm composite mesh comprising a 90/10 polyglycolide colactide and polypropylene ("Vypro", Ethicon GmbH) was laid onto these film pieces. The mesh was coated with the 5% polylactide coglycolide solution with a paintbrush in the region of the film pieces and a second punched-out film piece was placed onto each as a counterpiece. The film pieces were briefly pressed together manually. The film pieces did not dissolve, rather they merely stuck together.

The gas-filled pre-shaped bodies manufactured in this way had a diameter of approx. 6 mm and a thickness of approx. 0.5 mm and were so firmly anchored to the mesh that they could not be removed from the mesh by manual bending, pulling apart or rubbing.

Example 22: Preparation of a slowly resorbable film with resorbable echogenic microcapsules on a slowly resorbable tape

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 36 -

The procedure was as in example 15, except that the formation of the film involved a different emulsion. For this, an emulsion consisting of approx. 2 ml SPAN80[®] (sorbitan monooleates, Sigma), 5 ml 5% solution of polylactide-coglycolide which is also used in Panacryl[®] (Ethicon GmbH) in chloroform and approximately 0.5 ml suspension from example 13 was prepared by simple manual shaking. The film formation took place analogously to example 15 on the tape at 40°C.

10

Example 23: Pre-shaped bodies made from syntactic foam on polypropylene tape

Disks with a diameter of 0.5 cm were punched out from the composite film prepared in example 9. These were heat-sealed 1.5 cm apart in a row from the mesh side with ultrasound onto a mesh-like polypropylene tape customary in the trade ("TVT"-tape", Medscand Medical AB).

The disks could not be removed from the tape by mechanical means. Nor could a perceptible change in elasticity or flexural strength be ascertained between the region marked with the disks and the unmarked region.

25

Example 24: Pre-shaped bodies which additionally contain magnetic resonance contrast agents on polypropylene tape

A polyethylene pre-shaped body partially filled with magnetic resonance contrast agent was prepared. For this, an approximately 3-cm long polyethylene tube piece (ref. 800/110/100, Sims Portex, internal diameter 0.28 mm, external diameter 0.61 mm) was kept for several seconds on one side at 120°C in a compression press without additional pressure. Some magnetic resonance contrast agent (Endorem[®], Guerbert) was then poured in to a

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 37 -

height of approx. 5 mm. The second tube side was then thermally sealed. The flattened and melted ends were cut to size to a length of approximately 5 mm each. The core piece filled with gas and magnetic resonance contrast agent had a length of approximately 1 cm.

The pre-shaped body was sealed with ultrasound from the mesh side onto a polypropylene mesh piece.

- 10 The mesh marked with the pre-shaped body was enclosed in a condensed-milk/gelatine phantom (6 g gelatine in 200 ml 7% condensed milk) and measured with a "Vista MRT" magnetic resonance apparatus (1 tesla). The tube piece was clearly recognizable in a T2*-weighted gradient echo sequence, as used for meniscus
15 examinations.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 38 -

Claims

1. Areal implant, with a flexible basic structure on a polymer basis (1; 30, 32; 40, 42; 50) and with ultrasonically detectable elements (2; 10; 20; 32; 42; 52), which contain or produce gas and which are set up for detectability for at least four weeks after implantation.
5
2. Implant according to claim 1, characterized in that the elements (52) detectable in ultrasound are arranged in an areal pattern.
10
3. Implant according to claim 1 or 2, characterized in that the basic structure (1; 30; 40) contains non-resorbable polymer.
15
4. Implant according to claim 3, characterized in that the basic structure (1; 30; 40) contains at least one of the substances selected from the following group: polyalkenes, polypropylene, polyethylene, partially halogenated polyolefins, wholly halogenated polyolefins, fluorinated polyolefins, polytetrafluorethylene, polyvinylidene fluoride, polyisoprenes, polystyrenes, polysilicones, polycarbonates, polyarylether ketones, polymethacrylic acid esters, polyacrylic acid esters, polyimides, copolymers of polymerizable substances thereof.
20
5. Implant according to one of claims 1 to 4, characterized in that the basic structure (50) contains resorbable polymer.
25
6. Implant according to claim 5, characterized in that the basic structure (50) contains at least one of the substances selected from the following group: polyhydroxy acids, polylactides, polyglycolides, polyhydroxy butyrates, polyhydroxy valerates, polycaprolactones, polydioxanones, synthetic and natural oligo- and polyamino acids, poly-
30

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 39 -

- phosphazenes, polyanhydrides, polyorthoesters, polyphosphates, polyphosphonates, polyalcohols, polysaccharides, polyethers, polyamides, aliphatic polyesters, aromatic polyesters, copolymers of polymerizable substances thereof, resorbable glasses.
- 5
7. Implant according to one of claims 1 to 6, characterized in that the basic structure has one of the forms selected from the following group: meshes (1), tapes (50), films, perforated films, felts, fleeces, open-pored foam films.
- 10
8. Implant according to one of claims 1 to 7, characterized in that the elements (2) detectable in ultrasound contain at least one of the substances selected from the following group: physiologically acceptable gases; low-boiling-point liquids which are present in gaseous form at 38°C; low-boiling-point liquids which vaporize in the ultrasound field.
- 15
9. Implant according to claim 8, characterized in that the elements (2; 10; 20; 32; 42; 52) detectable in ultrasound contain at least one of the substances selected from the following group: non-, partially and perfluorinated n-, iso-, neo- and cycloalkanes, fluorobromoalkanes, sulfur hexafluoride, hydrogen, nitrogen, oxygen, air, carbon dioxide, helium, neon, argon, xenon, krypton.
- 20
- 25
10. Implant according to one of claims 1 to 9, characterized in that the elements (2; 10; 20; 32; 42) detectable in ultrasound contain a non-resorbable structural material.
- 30
11. Implant according to claim 10, characterized in that the structural material of the elements (2; 10; 20; 32; 42) detectable in ultrasound contains at least one of the substances selected from the following group: polyalkenes, polypropylene, polyethylene, partially halogenated polyole-
- 35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 40 -

- fins, wholly halogenated polyolefins, fluorinated polyolefins, polytetrafluoroethylene, polyvinylidene fluoride, polyisoprenes, polystyrenes, polysilicones, polycarbonates, polyarylether ketones, polymethacrylic acid esters, polyacrylic acid esters, polyimides, hydrophilic cross-linked polymers, silicones, copolymers of polymerizable substances thereof, ceramics, glasses, metals, carbon.
- 5
12. Implant according to one of claims 1 to 11, characterized in that the elements (52) detectable in ultrasound contain a resorbable structural material.
- 10
13. Implant according to claim 12, characterized in that the structural material of the elements (52) detectable in ultrasound contains at least one of the substances selected from the following group: polyhydroxy acids, polylactides, polyglycolides, polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polycaprolactones, polydioxanones, synthetic and natural oligo- and polyamino acids, polyphosphazenes, polyanhydrides, polyorthoesters, polyphosphates, polyphosphonates, polyalcohols, polysaccharides, polyethers, polyamides, aliphatic polyesters, aromatic polyesters, natural polyamino acids, synthetic polyamino acids, genetically produced polyamino acids, collagen, rhcollagen, silk, pseudopolyamino acids, polycyanoacrylates, polyethylene glycols, polyvinyl alcohols, derivatized cellulose, fats, waxes, fatty acids, fatty acid esters, polyphosphate esters, copolymers of polymerizable substances thereof, resorbable glasses.
- 15
- 20
- 25
- 30 14. Implant according to one of claims 1 to 13, characterized in that at least part of the ultrasonically detectable elements is formed as pre-shaped bodies (2; 10; 52) with respective length, width and height in the range from 0.1 mm to 50 mm.
- 35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 41 -

15. Implant according to claim 14, characterized in that at least one pre-shaped body has one of the shapes selected from the following group: rings (2), disks, platelets, buttons, flat ellipses, hemispheres, solid spheres, beads, cylinders, cubes, blocks, cones, rods, sleeves, tubes (10), pipes, films (52).
16. Implant according to one of claims 1 to 15, characterized in that at least part of the ultrasonically detectable elements is designed as linear structures (20; 32; 42).
17. Implant according to claim 16, characterized in that at least one linear structure is of a type selected from the following group: tapes, cords, threads (20; 40), twines, knotted filaments, film tapes (32), covering twines.
18. Implant according to one of claims 1 to 17, characterized in that at least part of the ultrasonically detectable elements is connected to the basic structure in at least one of the ways selected from the following group: melting on, welding (2; 10), application from solution (52), gluing, knotting, attachment to a holding device connected to the basic structure, incorporation into the basic structure using textile techniques (32; 42).
19. Implant according to one of claims 1 to 18, characterized in that at least part of the ultrasonically detectable elements has a symbol detectable in ultrasound, which is preferably provided repeatedly at uniform intervals.
20. Implant according to claim 19, characterized in that the symbol is designed in one of the forms selected from the following group: sewn from linear structures, embroidered from linear structures, embossed from film, composed of several objects.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 42 -

21. Implant according to one of claims 1 to 20, characterized
in that at least part of the elements (2) detectable in
ultrasound has a structure with a mono-to-multi-cell inte-
gral foam, the internal walls of which are dry or wetted by
a liquid.
22. Implant according to one of claims 1 to 21, characterized
in that at least part of the elements (20; 32; 42) detecta-
ble in ultrasound contains a matrix into which gas-filled
microcapsules (22) are embedded.
23. Implant according to claim 22, characterized in that the
microcapsules are present in at least one of the ways se-
lected from the following group: microcapsules surrounded
by liquid which are embedded in polymer; microcapsules
surrounded by liquid which are embedded in fat; microcapsu-
les surrounded by liquid which are embedded in an organo-
gel; microcapsules surrounded by liquid which are embedded
in a glass; microcapsules (22) which are embedded in a
hydrophobic polymer; microcapsules which are embedded in a
hydrophilic gel; microcapsules which are embedded in a
cross-linked polymer; microcapsules which are embedded in
a polymer gel; microcapsules which are embedded in an open-
pored polymer foam, the diameter of the microcapsules gene-
rally being greater than the pore diameter of the outer
foam pores.
24. Implant according to one of claims 1 to 23, characterized
in that at least part of the ultrasonically detectable
elements has a structure with a composite which contains
hollow threads in a polymer matrix.
25. Implant according to one of claims 1 to 24, characterized
in that at least part of the ultrasonically detectable
elements has a structure with open-pored pre-shaped bodies

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 43 -

or linear structures which are surrounded by a gas-tight envelope.

- 5 26. Implant according to one of claims 1 to 25, characterized in that at least part of the ultrasonically detectable elements is composed at least partially of gas-filled microparticles, the microparticles being surface-fused, i.e. preferably thermally surface-filmed, ionically crosslinked and/or chemically crosslinked.
- 10 27. Implant according to one of claims 1 to 26, characterized in that at least part of the elements (52) detectable in ultrasound comprises a structure with blister films.
- 15 28. Implant according to one of claims 1 to 27, characterized in that the implant is also detectable in magnetic resonance tomography.
- 20 29. Implant according to claim 28, characterized by pre-shaped bodies or linear structures which favour a magnetic resonance contrast, the pre-shaped bodies or linear structures preferably comprising tubes filled with water, magnetic resonance contrast agents and/or fat.
- 25 30. Implant according to one of claims 1 to 29, characterized by at least one biologically active ingredient which preferably comprises at least one of the substances selected from the following group: natural ingredients, synthetic ingredients, antibiotics, chemotherapeutics, cytostatics, metastasis inhibitors, antidiabetics, antimycotics, gynaecological agents, urological agents, anti-allergic agents, sexual hormones, sexual hormone inhibitors, haemostyptics, hormones, peptide hormones, antidepressants, anti-histamines, naked DNA, plasmid DNA, cationic DNA complexes, RNA, cell constituents, vaccines, cells occurring naturally in the body, genetically modified cells.
- 30
- 35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 44 -

31. Implant according to claim 30, characterized in that the active ingredient is present in at least one of the forms selected from the following group: in encapsulated form, in adsorbed form, in the basic structure, at the basic structure, in ultrasonically detectable elements, at ultrasonically detectable elements.
- 5
32. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during preparation of the ultrasonically detectable elements, structural material of the ultrasonically detectable elements is extruded and, in doing so, a gas is introduced into the structural material by direct gassing or under supercritical conditions, the gas preferably containing at least one of the substances selected from the following group: air, carbon dioxide, nitrogen, mixtures of nitrogen and carbon dioxide; sulfur hexafluoride; inert gases; alkanes, partially fluorinated alkanes, perfluoroalkanes, bromofluoroalkanes in linear, branched, cyclic form; physiologically acceptable nitrogen oxides such as NO.
- 10
- 15
- 20
33. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, structural material of the ultrasonically detectable elements is expanded with the addition of a chemical or physical blowing agent, the blowing agent preferably containing at least one of the substances selected from the following group: water; non-, partially and perfluorinated n-, iso-, neo- and cycloalkanes; hydrogen phosphate/hydrogen carbonate/starch mixtures; ammonium nitrite; calcium carbonate; ammonium carbonate; mixtures of carbonate and solid acids; readily gas-eliminating monomers, oligomers and polymers, in particular maleic acid as well as its esters and anhydrides, oxocarboxylic acids, aceto acetic acid and its derivatives, α -ketopropionic acid, acetondicarboxylic acid, tartaric acid as well as
- 25
- 30
- 35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 45 -

- the esters and salts thereof, oxalates, Diels-Alder adduct analogs from dienes with carbon dioxide or nitrogen, 3,6-dihydro-2H-pyran-2-on [26677-08-7], homo and copolymers of itaconic acid and the esters thereof, copolymers of azobisisobutyric acid with diols, ethylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol, tetraethylene glycol, oligoethylene glycol, polyethylene glycol, propanediol, butanediol, hexanediol; azo compounds, in particular azodicarbonamide and modified azodicarbonamide; hydrazine derivatives, in particular 4,4'-oxybis(benzol)sulfonhydrazide, diphenylsulfon-3,3'-disulfonhydrazide, diphenylene oxide-4,4'-disulfonhydrazide, trihydrazinotriazine; semicarbazides, in particular p-toluylenesulfonyl semicarbazide; tetrazoles, in particular 5-phenyltetrazole; benzoxazines, in particular isatoic acid anhydride.
34. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, an open-pored foam is gassed and then closed by thermal filming at the surface, gases with a poor blood and polymer solubility preferably being used, in particular at least one of the gases selected from the following group: perfluoromethane, perfluoroethane, perfluoropropanes, perfluorobutanes, perfluoropentanes.
35. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, an open-pored foam is gassed and then sealed by coating with a biocompatible soft powder, the powder preferably containing at least one of the substances selected from the following group: fats, waxes, readily-melting polymers, and a thermal filming preferably then being carried out.
36. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultraso-

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 46 -

nically detectable elements, an open-pored foam is gassed and sealed with a coating material dissolved in a solvent, the solvent then being evaporated.

- 5 37. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the manufacture of the ultrasonically detectable elements, an open-pored foam is gassed and then sealed with a monomer coating, the coating then being polymerized or cross-linked.
- 10 38. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, a syntactic foam is extruded, preferably made of polypropylene, gas-filled glass hollow
- 15 balls preferably being embedded in the syntactic foam.
39. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, a polymer is precipitated from
- 20 a solvent in the presence of gas-containing or gas-producing microcapsules.
40. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, an interfacial polymerization
- 25 with gas-containing or gas-producing microcapsules is carried out.
41. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, in the presence of gas-containing or gas-producing microcapsules a polymerization or
- 30 polyaddition or polycondensation of at least one hydrophilic monomer or polymer and a chemical cross-linker is carried out.
- 35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 47 -

42. Process according to claim 41, characterized in that the hydrogel obtained upon the polymerization or polyaddition or polycondensation contains at least one of the substances selected from the following group: polymerized hydroxyethyl methacrylate (HEMA); polymerized hydroxypropyl methacrylate (HPMA); polymerized α -methacryloyl- ω -methoxy polyethylene glycol; polymerized polyethylene glycol-bisacrylate; resorbable prepolymers of type A-B-C-B-A with A = acryl or methacryl groups, B = hydrolytically splittable and containing polymers of lactide, glycolide, 2-hydroxybutyric acid, 2-hydroxyvaleric acid, trimethylene carbonate, polyorthoesters, polyanhydrides, polyphosphates, polyphosphazenes and/or polyamides and/or copolymers thereof, and C = hydrophilic polymers, in particular polyethylene glycol (PEG), polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidone (PVP), poly-N-isopropylacrylamide (PNiPAAm).
43. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, a hollow thread or a thin tube is thermally sealed at least at both ends.
44. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, a hollow thread or a thin tube is sealed by ultrasound at least at both ends and preferably then coated with a sealing made from wax and/or polymer.
45. Process according to claim 43 or 44, characterized in that, before the sealing, an agent is poured into the hollow thread or thin tube which releases a gas upon the introduction of humidity, the agent preferably containing one of the following substances: baking powder, benzoic acid/carbonate mixtures, carbides, metal hydrides.

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 48 -

46. Process according to claim 43 or 44, characterized in that, before the sealing, a suspension of gas-containing or gas-producing microcapsules is poured into the hollow thread or thin tube.
- 5
47. Process according to claim 46, characterized in that decomposition inhibitors for the microcapsules are additionally poured into the hollow thread or thin tube before the sealing, the decomposition inhibitors preferably containing at least one of the following substances: buffers, acids, bases, polymers which set the pH value by decomposition or solvation, esterase inhibitors, protease inhibitors, dextranase inhibitors, mixed-function oxidase inhibitors, cryoprotectors or enzymes which favour the decomposition of enzymes which break down microcapsules, competitively decomposable polymers not detectable in ultrasound.
- 10
48. Process according to claim 43 or 44, characterized in that, before the sealing, a suspension of gas-containing or gas-producing microcapsules in dry form is poured into the hollow thread or thin tube.
- 20
49. Process according to claim 43 or 44, characterized in that, before the sealing, an emulsion which vaporizes under diagnostic ultrasound is poured into the hollow thread or thin tube.
- 25
50. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, for the gentle preparation of the ultrasonically detectable elements, gas-filled microparticles are encapsulated in a hydrogel below 50°C in the presence of hydrophilic mono- or bifunctional monomers and/or polymers.
- 30
51. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, for the gentle preparation of the ul-
- 35

WO 02/30482

PCT/EP01/10086

- 49 -

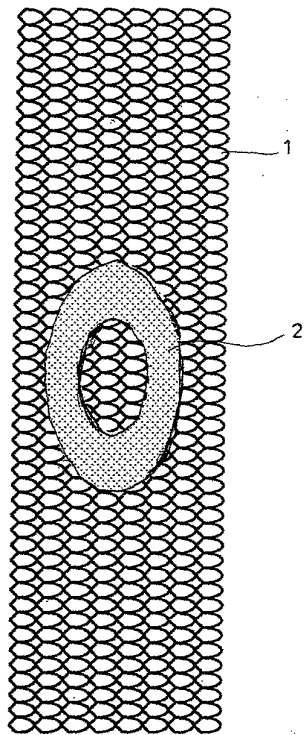
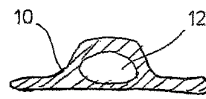
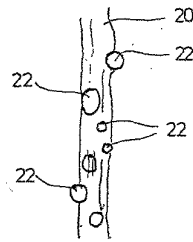
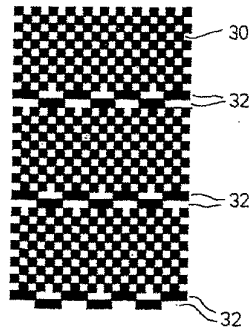
trasonically detectable elements, gas-filled microparticles are encapsulated below 50°C in the presence of a dialdehyde and a polyamine or protein.

- 5 52. Process according to claim 50 or 51, characterized in that the encapsulation is carried out directly on the implant.
53. Process according to claim 50 or 51, characterized in that the encapsulation is carried out in the form of pre-shaped
10 bodies or linear structures, in particular threads, and the pre-shaped bodies or linear structures are attached to the flexible basic structure of the implant after the encapsulation.
- 15 54. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that, during the preparation of the ultrasonically detectable elements, gas-filled microcapsules or their suspensions are used as preliminary steps to the in-situ generation of bubbles in pre-shaped bodies or linear
20 structures, in particular threads.
55. Process for producing an implant according to claim 1, characterized in that echogenic microcapsules are used as precursors for generating bubbles in the implant.
- 25 56. Process for producing ultrasonically detectable elements, characterized by the steps, resulting from one of claims 32 to 55, during the preparation of ultrasonically detectable elements.

WO 02/30482

1/3

PCT/EP01/10086

FIG. 1FIG. 4FIG. 5FIG. 6

WO 02/30482

2/3

PCT/EP01/10086

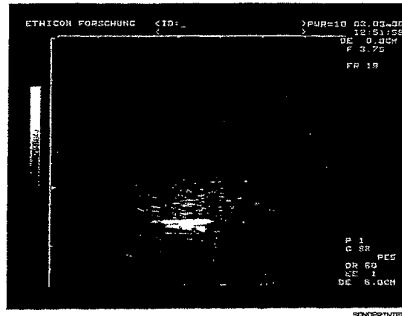


FIG. 2

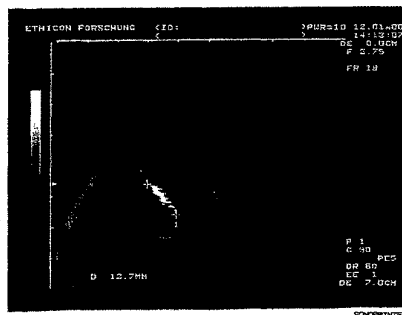


FIG. 3

WO 02/30482

3/3

PCT/EP01/10086

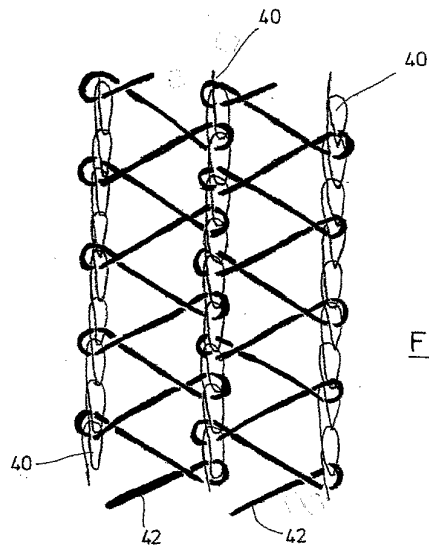


FIG. 7

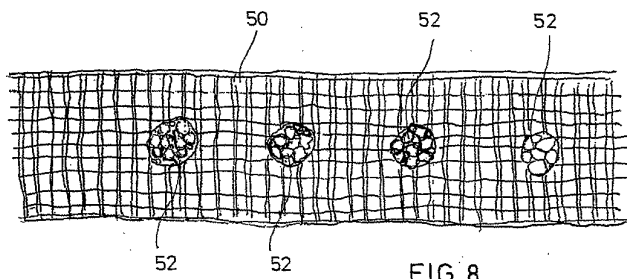


FIG. 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In ternational Application No. PCT/EP 01/10086
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/50 A61L26/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B A61F A61K 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, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 201 314 A (FOSTER THOMAS L ET AL) 13 April 1993 (1993-04-13) column 1, line 16 - line 38 column 5, line 4 - line 20 column 5, line 52 - line 55 -----	1
A	US 4 636 213 A (PAKIAM ANTHONY I) 13 January 1987 (1987-01-13) column 6, line 41 - column 7, line 9 claim 1 -----	1
A	US 5 320 100 A (KARWOSKI THEODORE ET AL) 14 June 1994 (1994-06-14) column 3, line 45 - line 57 column 6, line 6 - line 16 ----- -/-	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed to 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 "I" 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 March 2002		Date of mailing of the international search report 19/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muñoz, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/10086
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 487 390 A (ANDRIANOV ALEXANDER K ET AL) 30 January 1996 (1996-01-30) abstract column 5, line 37 - line 47 -----	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/10086

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5201314	A	13-04-1993	CA 2022464 C 21-03-1995
			US 5081997 A 21-01-1992
			AT 168250 T 15-08-1998
			AU 671812 B2 12-09-1996
			AU 3182093 A 22-07-1993
			CA 2087627 A1 22-07-1993
			DE 69319632 D1 20-08-1998
			DE 69319632 T2 24-12-1998
			DK 552924 T3 01-02-1999
			EP 0552924 A1 28-07-1993
			ES 2118890 T3 01-10-1998
			HK 1013944 A1 20-04-2000
			JP 3234921 B2 04-12-2001
			JP 5345015 A 27-12-1993
			US 5289831 A 01-03-1994
			AU 671982 B2 19-09-1996
			AU 3702893 A 28-10-1993
			AU 635521 B2 25-03-1993
			AU 4982990 A 13-09-1990
			EP 0386936 A1 12-09-1990
			EP 0567285 A1 27-10-1993
			JP 2268745 A 02-11-1990
			JP 2844238 B2 06-01-1999
			JP 6063120 A 08-03-1994
			AT 129873 T 15-11-1995
			DE 69023367 D1 14-12-1995
			DE 69023367 T2 04-04-1996
			ES 2078302 T3 16-12-1995
US 4636213	A	13-01-1987	NONE
US 5320100	A	14-06-1994	AU 676666 B2 20-03-1997
			AU 2656292 A 27-04-1993
			CA 2119252 A1 01-04-1993
			EP 1101457 A2 23-05-2001
			EP 1101458 A2 23-05-2001
			EP 1099423 A2 16-05-2001
			EP 1099424 A2 16-05-2001
			EP 0604546 A1 06-07-1994
			JP 7501956 T 02-03-1995
			WO 9305730 A1 01-04-1993
US 5487390	A	30-01-1996	US 5308701 A 03-05-1994
			US 5149543 A 22-09-1992
			WO 9519184 A1 20-07-1995
			US 5562099 A 08-10-1996
			US 5494682 A 27-02-1996
			AT 147263 T 15-01-1997
			CA 2093431 A1 06-04-1992
			DE 69124101 D1 20-02-1997
			DE 69124101 T2 22-05-1997
			DK 551411 T3 27-01-1997
			EP 0551411 A1 21-07-1993
			ES 2099172 T3 16-05-1997
			GR 3022589 T3 31-05-1997
			JP 6505961 T 07-07-1994
			WO 9205778 A1 16-04-1992

Form PCT25A/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 プリーウィー・ヨルグ

ドイツ連邦共和国、2 4 1 1 4 キエル、ソフィアンプラット 7 1 エイ

(72)発明者 シュルテンブ・バーバラ

ドイツ連邦共和国、2 4 5 7 6 バッド・ブラムステット、ローゼンストラッセ 2 3

(72)発明者 ワルター・クリストフ

ドイツ連邦共和国、2 4 5 6 8 カッテンドルフ、ドルフストラッセ 3 5

F ターム(参考) 4C081 AA02 AA14 AB11 BB09 CA021 CA172 CA232 CF062 DA02 EA02

4C097 AA30 BB01 DD01 FF20

专利名称(译)	超声可探测平面种植体		
公开(公告)号	JP2004510551A	公开(公告)日	2004-04-08
申请号	JP2002533921	申请日	2001-08-31
申请(专利权)人(译)	爱惜康有限公司		
[标]发明人	プリーウィーヨルグ シュルテンプバーバラ ワルタークリストフ		
发明人	プリーウィーヨルグ シュルテンプバーバラ ワルタークリストフ		
IPC分类号	A61L27/00 A61B90/00 A61F2/02 A61L15/00 A61L26/00 A61L27/50 A61L31/18		
FI分类号	A61L27/00.U A61F2/02 A61L15/00		
F-TERM分类号	4C081/AA02 4C081/AA14 4C081/AB11 4C081/BB09 4C081/CA021 4C081/CA172 4C081/CA232 4C081/CF062 4C081/DA02 4C081/EA02 4C097/AA30 4C097/BB01 4C097/DD01 4C097/FF20		
优先权	10050199 2000-10-11 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

平面植入物具有基于聚合物的柔性基本结构 (1) 和超声波可检测元件 (2) , 其包含气体或产生气体并且具有至少4个设定每周检测可能性。植入物可以是非超声波可检测元件, 例如嵌入泡沫 (2) 或基质中的微胶囊。超声波可检测元件优选设计为预制件 (2) 或线性结构, 例如螺纹。

