

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **107397 A**

7(51) C 08 L 33/26  
C 08 F 220/56  
A 61 L 27/16  
A 61 L 27/52

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107397  
(22) Заявено на 17.12.2002  
(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 2000 01262 (32) 25.08.2000 (33) DK

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 9 на 30.09.2003  
(45) Отпечатано на  
(46) Публикувано в бюлетин №  
на  
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):  
CONTURA S.A.  
MONTREUX (CH)

(72) Изобретател(и):  
Jens Petersen, Birkerod  
Richard Schmidt, Vedbaek  
Robert Lessel, Brondby  
Jens-Erik Sorensen, Hellerup (DK)

(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:  
PCT/DK01/00565, 25.08.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:  
WO02/16453, 28.02.2002

**(54) ПОЛИАКРИЛАМИДЕН ХИДРОГЕЛ И НЕГОВОТО ПРИЛОЖЕНИЕ КАТО ЕНДОПРОТЕЗА**

(57) Изобретението се отнася до стабилни полиакриламидни хидрогелове, съдържащи до 3,5% полиакриламид, омрежен с метилен-бис-акриламид, и най-малко 95% вода или солев разтвор. Те са приложими като инжектируеми или имплантируеми ендопротезни устройства, използвани в мамопластиката, мекотъканното изпълване, за увеличаване на пениси или при лицеви корекции, уплътняване на устни, за оформяне на тяло, както и при артрит, незадръжка, рефлукс-езофагит и везико-уретерален рефлукс. Изобретението се отнася също до хидрогелове, съдържащи от 0,5 до 25% полиакриламиден хидрогел, както и до приложението им като протезни устройства. Хидрогелите са оформени според тяхното приложение като протезни устройства и са съобразени с техните физически и реологични качества, например полиакриламидно съдържание, вискозност и еластичност.

61 претенции

**BG 107397 A**

2410/02-ГП

ПОЛИАКРИЛАМИДЕН ХИДРОГЕЛ И НЕГОВОТО ПРИЛОЖЕНИЕ  
КАТО ЕНДОПРОТЕЗА

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нов полиакриламиден хидрогел от омрежен полиакриламид. Хидрогелът се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен бис-акриламид в специфично съотношение, така че да се постигнат физическите качества на хидрогела. Настоящото изобретение се отнася, освен това до приложението на хидрогела за получаване на ендопротеза за козметична хирургия, за реконструктивна хирургия като мекотъканна изпълваща ендопротеза, ендопротеза за лечение на незадръжка, ендопротеза за лечение на артрит, за мамопластика и за лечение на рефлукс-езофагит.

Предшестващо състояние на техниката

Естествените и синтетични полимери като колаген, соя, глицерол, силикон, поливинилпиролidon и хиалуронова киселина се използват като ендопротези. Материалите, използвани за ендопротези, най-общо опитват да имитират естествената мека тъкан и трябва да са безопасни за здравето на пациента.

Полиакриламидните гелове също са известни. US 5,798,096 се отнася до биосъвместим хидрогел, съдържащ 3.5 до 6.0% омрежен полиакриламид. Въпреки това, US 5,798,096 дава информация, че концентрации под 3.5% правят хидрогела нестабилен.

GB 2114578 се отнася до полиакриламиден гел за медицински и биологични цели, съдържащ 3 до 28% полиакриламид, като остатъкът от масата на гела представлява физиологичен разтвор.

US 5,658,328 се отнася до имплантируема ендопротеза, съдържаща обвивка, изпълнена с полиакриламиден гел, съдържащ 2 до 20% тегло полиакриламид и вискозитет в областта от 15 до 75 Pas.

Formacryl<sup>®</sup> полиакриламидът е мекотъкнна ендопротеза, съдържаща 5% мрежест полиакриламиден полимер и 95% непирогенна вода, комерсиализиран като инжектируемо устройство, за медицинско и стоматологично приложение при корекция на вродени или придобити дефицити като бръчки, белези и ръбци. Той се имплантира със спринцовка в хиподермата.

US 5,306,404 се отнася до метод за получаване на полиакриламидни гел-плочи за електрофореза.

WO 99/10021 се отнася до инжектируем, биосъвместим хидрогел, съдържащ 0.5 до 10% полиакриламид и антибиотик или антисептик. WO 99/10021 е насочен към разрешаване на проблема на загнояването и отхвърлянето на гела при неговото използване като ендопротеза.

#### Техническа същност на изобретението

Най-общо изобретението се отнася до биостабилен хидрогел, който се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен бис-акриламид в такива количества, че да се получи 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова

инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор. Биостабилният хидрогел обикновено има молекулно тегло между  $0.01 \times 10^6$  и  $20 \times 10^6$ . Полимерът е устойчив на биологично разграждане и не преминава през биологични мембрани. Полиакриламидният хидрогел от изобретението е напълно биосъвместим (съгласно стандартния тест на ISO - ISO-10993). Полиакриламидният хидрогел няма цитотоксичен ефект върху човешки фибробласти, той е нетоксичен, некарциногенен, неалергогенен, немутагенен и е устойчив към ензимно и микробиологично разграждане. Освен това, полимерът е водонеразтворим. Хидрогелът е приложен като ендопротезно количество, като посоченият гел е изработен като дефекта, който трябва да коригира.

Настоящото изобретение се отнася в един аспект до биосъвместим хидрогел, включващ: I) по-малко от 3.5% (тегло/тегло) полиакриламид, омержен с метилен-бис-акриламид и II) свободна от пирогени вода. В частност, то се отнася до хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, получаван чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода, като посоченото комбиниране е в съотношение от 150:1 до 1000:1.

Обект на изобретението е да се осигури хидрогел за приложение като инжектируема или имплантируема ендопротеза, съдържаща I) по-малко от 3.5% (тегло/тегло) полиакриламид, омержен с метилен-бис-акриламид, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор. Настоящото изобретение се отнася, освен това, до метод за получаване на хидрогел, включващ етапите на комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, радикалова инициация и

промиване със свободна от пирогени вода, така че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид.

Друг обект на изобретението е инжектируема или имплантируема ендопротеза, съдържаща I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен с метилен-бис-акриламид, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор. Изобретението се отнася и до приложението на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен с метилен-бис-акриламид и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за козметична хирургия, реконструктивна хирургия и терапия. Разкрива се и методът за изготвяне на инжектируема или имплантируема ендопротеза, включващ етапите на смесване на акриламид и метилен-бис-акриламид в такова съотношение, че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, на радикалова инициация и на промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Нещо повече, изобретението се отнася до метод за лечение на козметичен или функционален дефект с инжектируема или имплантируема биосъвместима ендопротеза, включващ:

- а) получаване на полиакриламиден хидрогел, като посоченият полиакриламиден хидрогел съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид и посоченият полиакриламид е омрежен посредством метилен-бис-акриламид,
- б) инжектиране или имплантиране на достатъчно количество от посочения хидрогел в област на тялото, засегната от козметичен или функционален дефект.

Хидрогелите с високо полиакриламидно съдържание също така са включени в настоящото изобретение, в частност, във връзка с

определени медицински показания. Друг обект на изобретението се отнася до приложението на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на имплантируема ендопротеза за мамопластична реконструкция.

Още един обект на изобретението се отнася до приложението на хидрогел, съдържащ повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изготвяне на имплантируема ендопротеза за оформяне на тялото.

Лечението на рефлукс-езофагита се упоменава в настоящото изобретение. Приложението на хидрогел, съдържащ повече от 6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изготвяне на имплантируема ендопротеза за лечение на (рефлукс) езофагит, е друг обект на изобретението, както и методът за лечение на (рефлукс)езофагит, включващ имплантиране или инжектиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, в която хидрогелът съдържа повече от 6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Мамопластиката също е упомената тук. Настоящото изобретение се отнася и до метод за козметична промяна на гърдата при бозайник или за осъществяване на частична или пълна мамопластична реконструкция при жена, включващ имплантиране на полиакриламиден хидрогел; като посоченият хидрогел съдържа повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Козметичната хирургия на тялото (с изключение на лицето), обозначава тук като оформяне на тяло, също се упоменава тук. Настоящото изобретение е насочено и към метод за козметична промяна на тяло на бозайник (телесно оформяне), включващ имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, като посоченият хидрогел съдържа повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор.

В друг аспект изобретението се отнася до хидрогел за приложение като мекотъканна изпълваща ендопротеза, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор, така, че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

В друг аспект изобретението се отнася до приложението на хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела за получаване на ендопротеза за мекотъканно изпълване. По сходен начин изобретението се отнася до метод за мекотъканно изпълване при бозайник, който включва приложение на ендопротеза, като посочената ендопротеза съдържа хидрогел с по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Друг обект на изобретението е да осигури протезно устройство за увеличаване на меки тъкани, като посоченото устройство е инжектируемо и съдържа полиакриламиден хидрогел, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-

акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор, така че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Важен аспект на изобретението се отнася до биостабилен хидрогел за приложение в лечението и предотвратяването на нездръжка и везико-уретерален рефлукс, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Друг аспект на изобретението се отнася до приложението на биостабилен хидрогел, съдържащ около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за получаване на ендопротеза за лечение и предотвратяване на незадръжка и везико-уретерален рефлукс, и до метод за лечение и предотвратяване на незадръжка и везико-уретерален рефлукс, включващ приложение на хидрогел при бозайник, като посоченият хидрогел съдържа 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Важен обект на изобретението е да осигури протезно устройство за увеличаване на резистентността на проводни пътища, включващи уретрата, правото или дебелото черво и уретера; за лечение на незадържане на урината, анално незадържане и съответно, везико-уретерален рефлукс; като посоченото устройство е инжектируемо и съдържа биостабилния хидрогел от изобретението.



Обект на изобретението е да осигури полиакриламиден хидрогел за приложение като протезно устройство за допълване, увеличаване или заместване на хрущял във вътреставната кухина на дадена става. Мекият материал има поне две благоприятни преимущества, тъй като материалът е, първо, биосъвместим и биостабилен, и второ, материалът е механично еластичен и не може лесно да се разпадне, разкъса, раздроби или разгради при механичен стрес. Материалът може да бъде инжектиран или имплантиран и манипулиран така, че да разпредели равномерно поддръжката, осигурявана от материала, или съгласно нуждите на пациента. Хидрогелът осигурява също смазване на ставата и на съществуващия там хрущял.

Централен обект на изобретението е да осигури хидрогел за приложение в лечението или предотвратяването на артрит, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова инициация и чрез промиване със свободна от пироцени вода или солев разтвор.

Друг аспект на изобретението се отнася до приложението на хидрогел, съдържащ около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изработване на ендопротеза за намаляване или предотвратяване на симптоми, свързани с артрит.

Освен това, друг обект на изобретението е осигуряването на метод за лечение или предотвратяване на артрит, включващ приложение при бозайник на хидрогел, съдържащ около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Друг аспект на изобретението се отнася до приложението на протезно устройство за лечение на артрит, като устройството съдържа полиакриламиден хидрогел, съдържащ около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и това устройство се прилага във вътреставната кухина на дадена става. Дефинирано по алтернативен начин, протезното устройство от изобретението е за увеличаване или заместване на хрущял във вътреставната кухина на дадена става, като устройството се състои от полиакриламиден хидрогел, съдържащ около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

*Подробно описание на изобретението*

#### Хидрогелове и тяхното получаване

Успехът на пластичната или реконструктивна хирургия зависи до голяма степен от физическите качества на използваните материали. Те трябва да бъдат най-вече биосъвместими, стабилни и нетоксични, но трябва да имат и физически качества, които наподобяват телесната тъкан, която заместват, както е при реконструктивната хирургия, или да наподобяват телесната тъкан в близост до ендопротезата, както е при козметичната хирургия.

Материали като колаген се адсорбират в тялото за кратки периоди от време. Силиконът и соята се сблъскаха със сериозни проблеми на безопасността. Понастоящем има нужда от безопасен, стабилен, биосъвместим материал, който притежава физическите качества да наподобява мека тъкан. Настоящите изобретатели изненадващо са установили, че полиакриламиден хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, е

ефективна ендопротеза с благоприятни физически качества. Обратно на US 5,798,096, полиакриламидният хидрогел е стабилен. Хидрогелът, получен съгласно метод от настоящото изобретение, е омрежен с метилен-бис-акриламид до такава степен, че ендопротезата, изготвена от посочения хидрогел, притежава благоприятни физически характеристики. Хидрогелът съгласно настоящото изобретение е нова химическа единица предвид над посочените нови и преимуществени физически характеристики. Тези вторични характеристики показват, че степента на омрежване в хидрогела от настоящото изобретение се различава значимо от полиакриламидните хидрогелове, получавани чрез известни методи. Тази степен на омрежване е от критично значение за неговите физически качества.

Настоящите изобретатели са осигурили биостабилен хидрогел, получаван чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи около 0.5 до 0.25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор. Биостабилният хидрогел обикновено има молекулно тегло между  $0.01 \times 10^6$  и  $20 \times 10^6$ . Полимерът е устойчив на биологично разграждане и не преминава през биологичните мембрани. Полиакриламидният хидрогел от изобретението е напълно биосъвместим (съгласно ISO-стандартния тест ISO-10993). Полиакриламидният хидрогел няма цитотоксичен ефект върху човешки фибробласти, той е нетоксичен, некарциногенен, неалергогенен, немутагенен и е устойчив към ензимно и микробиологично разграждане. Освен това, полимерът не е водоразтворим. Основен обект на изобретението е да осигури хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, като

посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен бис-акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор, и посоченият хидрогел е биосъвместим, а посоченото комбиниране е при моларно съотношение от 150:1 до 1000:1.

Дефиниран по алтернативен начин, един аспект на изобретението се отнася до хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, като той е омержен с метилен-бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Друг аспект на изобретението се отнася до хидрогел за използване като инжектируема или имплантируема ендопротеза, като посоченият хидрогел съдържа I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, като той е омержен с метилен-бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Във всички изпълнения, при които хидрогелът съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, хидрогелът обикновено съдържа и поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Хидрогелът съдържа по-малко от 3.5% полиакриламид, предпочитано поне 0.5%, както и поне 1%, предпочитано поне 1.5% полиакриламид, както и поне 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Хидрогелът, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид, е химически стабилен и биостабилен, но може да бъде доста течен, така че да се характеризира с това, че има комплексна вискозност, не по-малка от 2 Pas, както и не по-малка от 3, 4 или 5 Pas. В подходящо изпълнение хидрогелът, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид, се характеризира с това, че има обща вискозност от около 2 до 90, както и от 5 до 80 Pas, предпочитано от около 6 до 76, както и от около 6 до 60, 6 до 40, 6 до 20, както и 6 до 15 Pas.

Хидрогелът, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид, има еластични свойства, така че хидрогелът може да бъде характеризирен с това, че има модул на еластичност не по-малък от 10 Pa, както и не по-малко от 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 Pa, както и не по-малко от 38 Pa. Обикновено, хидрогелът има модул на еластичност от около 10 до 700 Pa, като например около 35 до 480 Pa.

Реологичните свойства са следствие, отчасти, от степента на омрежване и от степента на набъбване на хидрогела. Хидрогелът, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид, може да бъде характеризирен с това, че полиакриламидът е омрежен до такава степен, че да се получи ефективна плътност на омрежване от около 0.2 до 0.5%, предпочитано около 0.25 до 0.4%.

Плътността на омрежване, от своя страна, е следствие от моларното съотношение между акриламида и метилен-бис-акриламида. Обикновено това съотношение е в областта от 175:1 до 800:1, като например 225:1 до 600:1, предпочитано от 250:1 до 550:1, най-предпочитано от 250:1 до 500:1. Абсолютното и относително количество на редокс-агента (TEMED) и на инициатора също повлиява степента на омрежване. Както може да бъде видяно в Таблици 1, 2, 3,

4, настоящите изобретатели са нагласили тези параметри така, че да повлияят реологичните качества на хидрогела.

Биосъвместимите хидрогелове от изобретението, съдържащи по-малко от 3.5% полиакриламид, могат да бъдат правилно характеризирани, поне отчасти, чрез едно от следните свойства: I) плътност на омрежване от 0.2% до 0.5%; II) модул на еластичност ( $G'$ ) от 10 до 700 Pa; III) комплексна вискозност от 2 до 90 Pa s; IV) съдържание на сухо вещество по-малко от 3.5%, като например по-малко от 3.4, по-малко от 3.3, по-малко от 3.2, по-малко от 3.1, по-малко от 3.0, по-малко от 2.9, по-малко от 2.8, по-малко от 2.7, по-малко от 2.6 Pa; V) рефракционен индекс между 1.33 и 1.34.

Както бе отбелязано, във всички аспекти от изобретението, в които хидрогелът съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, хидрогелът съдържа и поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор. Във всички изпълнения, в които хидрогелът съдържа и солев разтвор, хидрогелът предпочитано съдържа по-малко от 3% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Хидрогелът от изобретението е по същество свободен от материали, които водят до съдържание на твърдо вещество, различно от това на полиакриламида, метилен-бис-акриламида и остатъчните количества (ако има такива) от инициаторите. Хидрогелът по същество е свободен от всякакво друго полимерно съдържание. Хидрогелът съдържа, освен това, поне 75% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода. В подходящо изпълнение на изобретението, хидрогелът съдържа поне 80% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор,

предпочитано поне 85%, по-предпочитано поне 90% и още по-предпочитано поне 95% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Хидрогелът съдържа свободна от пирогени вода или солев разтвор. Поради това, комбинирането на реагентите и отливането на хидрогела може да бъде извършено в свободна от пирогени вода или солев разтвор. Използването на солев разтвор значимо ще увеличи общото съдържание на твърдо вещество в хидрогела, но не влияе съществено върху полиакриламидното съдържание по време на реакцията на полимеризация.

Подходящият солев разтвор има осмоларитет, подобен на този на интерстициалната течност. Подходящите солеви разтвори включват, но не се ограничават до групата, избрана от 0.25-1% воден разтвор на натриев хлорид, разтворите на Ringer-Lockart, Earle, Hanks, среда на Eagle, 0.25-1% глюкозен разтвор, разтвор на калиев хлорид и на калциев хлорид. В предпочитано изпълнение солевият разтвор е около 0.8-1% воден разтвор на натриев хлорид, като например 0.8%, 0.9 или 1% воден разтвор на натриев хлорид.

Както бе посочено, за промивния процес се използва свободна от пирогени вода или солев разтвор. Промивният процес служи, отчасти, за отстраняване на всички количества с изключение на следите от мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид. Тези мономерни са токсични за пациента, както и вредни за стабилността на хидрогела. Промивният процес е предпочитано такъв, че концентрациите на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид са под 50 ppm, по-предпочитано под 40 ppm, като например 30 ppm, най-предпочитано под 20 ppm, обикновено под 10 ppm, и най-често под 5 ppm. В метода

на изобретението, промивния етап включва набъбване на продукта за 50 до 250 часа, най-често за 70 до 200 часа.

За хидрогела, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид, изненадващо е установено, че е стабилен при много ниско тегловно съдържание, което е обратно на представеното в US 5,798,096. Полиакриламидните хидрогелове със съдържание на твърдо вещество 0.5% са получени от настоящите изобретатели. Предпочитани изпълнения на хидрогела от изобретението включват поне 0.5%, като например поне 1%, предпочитано поне 1.5% полиакриламид, като например поне 1.6% полиакриламид от общото тегло на хидрогела.

Хидрогелът е смес от омержени полиакриламидни вериги и свободна от пирогени вода. Съдържащата се в хидрогела вода, като част от тази смес, е свободно свързана с полимерните вериги. Когато е в тялото, някои от водните молекули преминават в тъканта чрез осмоза, което води до изглаждане на засегнатата повърхност на кожата. В изпълнението, в което хидрогелът съдържа солев разтвор, изо-осмоларитетът на солевия разтвор с този на интерстициалната течност намалява до минимум имунните отговори.

Както бе посочено, физическите качества на хидрогела са повлияни отчасти от степента на омержване. Степента на омержване може да бъде контролирана отчасти чрез моларното съотношение на омержващите се вещества – метилен-бис-акриламид към акриламид.

Поради това, друг обект на изобретението е метод за получаване на хидрогел, включващ етапите на комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор, така че да се получи



продукта от радикаловата инициация до достигане на комплексна вискозност от около 6 до 100 Pas.

В подходящо изпълнение на изобретението хидрогелът има такава степен на омрежване, че да лъде с комплексна вискозност, не по-малка от 2 Pas, като например не по-малка от 3, 4 или 5 Pas, както и например не по-малка от 5.5 Pas, не по-малка от 6 Pas, предпочитано не по-малка от 6.2 Pas.

Модулът на еластичност е алтернативна физическа характеристика на хидрогела, показателна, отчасти, за степента на омрежване на хидрогела съгласно настоящото изобретение. Обикновено, степента на омрежване е такава, че хидрогелът има модул на еластичност не по-малък от 10 Pa, като например не по-малък от 25, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 Pa и не по-малък от 38 Pa. Гелът може да бъде характеризирен с това, че има модул на еластичност от около 10 до 700 Pa, като например 35 до 480 Pa.

Както бе посочено, в най-предпочитано изпълнение хидрогелът се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, и в моларно съотношение от 150:1 до 1000:1, чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор. Етапът на радикалова инициация води до получаване на хидрогел, все още съдържащ токсични реагенти и все още не притежаващ благоприятните физически качества на хидрогела от настоящото изобретение. Етапът на промиване включва набъбване на хидрогела, получен от етапа на радикалова инициация, до комплексна вискозност от около 2 до 90 Pas.

по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Методът предпочитано е такъв, че хидрогелът съдържа поне 0.5%, като например поне 1%, предпочитано поне 1.5% полиакриламид, като например поне 1.6% полиакриламид от общото тегло на хидрогела.

В особено предпочитано изпълнение на изобретението хидрогелът се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, и в моларно съотношение 150:1 до 1000:1, чрез комбиниране и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Комбинирането на акриламида и метилен-бис-акриламида предпочитано се извършва в моларно съотношение между акриламида и метилен-бис-акриламида от 175:1 до 800:1, като например от 225:1 до 600:1, предпочитано от 250:1 до 550:1, най-предпочитано от 250:1 до 500:1.

Илюстративно получаване на хидрогела съгласно настоящото изобретение е описано в Пример 1. Хидрогелът с желаните физически качества е получен чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в съотношение около 250:1, като например 252:1, 254:1, 256:1, 258:1 и 260:1, както и чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в съотношение около 500:1, като например 498:1, 496:1, 494:1, 492:1 или 490:1. Хидрогелът съгласно настоящото изобретение предпочитано има комплексна вискозност от около 2 до 90, като например 5 до 80 Pas, обикновено от около 6 до 76, като например от около 6 до 60, 6 до 40, 6 до 20, като например 6 до 15 Pas. В подходящо изпълнение промивните етапи включват набъбване на

При алтернативно измерване, етапът на промиване включва набъбване на продукта от етапа на радикалова инициация дотогава, докато модулът на еластичност е от около 10 до 700 Pa, като например от около 35 до 480 Pa.

По принцип, ниската степен на омрежване обикновено води до по-висока степен на набъбване, водеща до намаляване на съдържанието на сухо вещество (процента на акриламид), както и до понижаване на модула на еластичност и вискозност. Така, в допълнение към степента на омрежване, времето, за което хидрогелът е изложен на промивния етап, повлиява степенно физическите свойства на хидрогела.

Обикновено промивният етап включва набъбване на продукта от около 80 до 100 часа, като например 90-95 часа. Това обикновено води до увеличаване на теглото на хидрогела от около 75 до 150%, обикновено около 100.

Освен това, количествата на инициатора на свободни радикали в етапа на радикалова инициация и количеството на ко-инициатора повлияват дължината на веригата, а така – и физическите свойства на хидрогела. При обичайното получаване на хидрогела като ко-инициатор се използва N-,N-,N-,N-тетраметил-етилен-диамин (TMED), а амониев персулфат (APS) се използва като инициатор на свободни радикали (редокс-система). Необходими са адекватни количества от инициатора и ко-инициатора за получаване на хидрогел съгласно изобретението. Като илюстрация, недостатъчно количество от тези реагенти ще доведе до по-малка дължина на веригата и като следствие – ще повлияе степента на омрежване, а така – и

При алтернативно измерване, етапът на промиване включва набъбване на продукта от етапа на радикалова инициация дотогава, докато модулът на еластичност е от около 10 до 700 Pa, като например от около 35 до 480 Pa.

По принцип, ниската степен на омрежване обикновено води до по-висока степен на набъбване, водеща до намаляване на съдържанието на сухо вещество (процента на акриламид), както и до понижаване на модула на еластичност и вискозност. Така, в допълнение към степента на омрежване, времето, за което хидрогелът е изложен на промивния етап, повлиява степенно физическите свойства на хидрогела.

Обикновено промивният етап включва набъбване на продукта от около 80 до 100 часа, като например 90-95 часа. Това обикновено води до увеличаване на теглото на хидрогела от около 75 до 150%, обикновено около 100.

Освен това, количествата на инициатора на свободни радикали в етапа на радикалова инициация и количеството на ко-инициатора повлияват дължината на веригата, а така – и физическите свойства на хидрогела. При обичайното получаване на хидрогела като ко-инициатор се използва N-,N-,N-,N-тетраметил-етилен-диамин (TMED), а амониев персулфат (APS) се използва като инициатор на свободни радикали (редокс-система). Необходими са адекватни количества от инициатора и ко-инициатора за получаване на хидрогел съгласно изобретението. Като илюстрация, недостатъчно количество от тези реагенти ще доведе до по-малка дължина на веригата и като следствие – ще повлияе степента на омрежване, а така – и

спринцовка или катетър, или посредством хирургична имплантация. В изпълнението, при което хидрогелът е за приложение като имплантируема ендопротеза, хидрогелът може евентуално да служи като изпълващ материал в дадена обвивка, като цялото може да бъде имплантирано в тялото. Така хидрогелът или ендопротезата може да съдържа обвивка на силиконова основа, поместващ хидрогела.

Както бе посочено, обект на изобретението е метод за лечение на козметичен или функционален дефект с инжектируема биосъвместима ендопротеза, включващ:

- а) получаване на 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламиден хидрогел, като полиакриламидът е омержен посредством метилен-бис-акриламид,
- б) инжектиране на достатъчно количество от посочения хидрогел в област от тялото, засегната от козметичен или функционален дефект. Хидрогелът, инжектиран в засегнатата област, се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, и в моларно съотношение 150:1 до 1000:1, чрез радикалова инициация и чрез промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор. Съотношението на акриламида към метилен-бис-акриламида предпочитано е такова, че комплексната вискозност е от около 2 до 90, като например 5 до 80 Pas, предпочитано около 6 до 76 Pas, или такова че модулът на еластичност е от около 10 до 700 Pa, като например около 35 до 480 Pa. Промивният етап може да бъде извършен до такава степен, че комплексната вискозност да е от около 6 до 80 Pas или до такава, че модулът на еластичност да е от около 10 до 700 Pas, като например около 35 до 480 Pa.

Ендопротезното устройство може да съдържа всяко от изпълненията на хидрогелове, разглеждани тук, и може да бъде имплантируемо или инжектируемо. Така, важен аспект на настоящото изобретение е приложението на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен чрез метилен-бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пироцени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за козметична хирургия, реконструктивна хирургия и лечение. В особено интересни изпълнения на изобретението ендопротезата е инжектируема.

Друг обект на изобретението е хидрогел, както бе описан по-горе, за приложение в изготвянето на ендопротеза. В частност, обект на изобретението е приложението на хидрогел, съдържащ I) 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен чрез метилен-бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пироцени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за козметична хирургия, реконструктивна хирургия и лечение. Ендопротезата може да бъде имплантируема или инжектируема. Козметичната и реконструктивна хирургия може да бъде за лицева корекция, като промяна на формата или големината на устните, за лечение на бръчки или лицева асиметрия, за промяна на формата на носа, както и за различни лицеви корекции, известни на специалистта в областта. Освен това, козметичната и реконструктивна хирургия може да бъде за корекция на дефекти, причинени от травма или поради заболявания като например хемифлегия.

Хидрогелът, както бе описан по-горе, може да бъде използван за изготвяне на ендопротеза. Така, друг обект на настоящото изобретение е инжектируема ендопротеза, съдържаща I) 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен чрез метилен-бис-акриламид и II) поне 95% свободна от пироцени вода или солев разтвор. Инжектируемата

ендопротеза съгласно настоящото изобретение предпочитано има комплексна вискозност от около 2 до 90 като например 5 до 80 Pas, предпочитано от около 6 до 76, например 6 до 60, 6 до 40, 6 до 20 и 6 до 15.

Когато ендопротезата е инжектируема, хидрогелът по принцип е течен.

Много разстройства са свързани със загубата на ефективна активност на тъканта във функционалното свързващо пространство между два органа. Например, незадръжката на урината е свързана с недостатъчност на сфинктера между пикочния мехур и уретрата. Чрез инжектиране или имплантиране на ендопротеза, изготвена от хидрогела съгласно настоящото изобретение, в проксималния подлигавичен слой на уретрата, като по този начин се стеснява уретрата, нарушението може да бъде значимо контролирано. По сходен начин, рефлукс-езофагитът е свързан с недостатъчна устойчивост между хранопровода и стомаха. Чрез инжектиране или имплантиране на ендопротеза, изготвена от хидрогела съгласно настоящото изобретение, по продължение на сфинктера между хранопровода и стомаха, контактът между съдържанието на стомаха и на хранопровода може да бъде намален. Така, в подходящо изпълнение, хидрогелът се прилага за изготвяне на ендопротеза за лечение на незадръжка на урината или рефлукс-езофагит. Ендопротезата може, най-общо, да бъде използвана за лечение на разстройства, свързани с недостатъчна устойчивост във функционалното пространство между два органа или между сегменти от един орган.

Съдържанието на твърдо вещество като тегловни проценти полиакриламид, измерено след промивания етап, както и степента на омрежване, са адаптирани според употребата на ендопротезата, изготвена от хидрогела. В предпочитани изпълнения ендопротезата предпочитано е изготвена от хидрогел, съдържащ 1.6 до 3.5% (т/т) полиакриламид, като например 1.8 до 3.1, 2.0 до 3.0, 2.0 до 2.9, предпочитано 2.0 до 2.8 (т/т) полиакриламид. Определена алтернативно, степента на омрежване на хидрогела за приложение като ендопротеза може да бъде предпочитано такава, че комплексната вискозност на хидрогела е от около 2.0 до 15 Pas, като например от около 5.5 до 15 Pas, например 6 до 12 Pas. Измерена алтернативно, за лицеви корекции степента на омрежване на хидрогела е такава, че модулът на еластичност е от около 10 до 100 Pa, като например 35 до 75 Pa, например 35 до 50 Pa.

Ендопротезата може да бъде за корекция на дефект, който е резултат от травма, тумори или физическо нараняване, както и конгенитални дефекти.

В подходящо изпълнение на настоящото изобретение, хидрогелът описан по-горе, се прилага като изпълващ материал за изпълване или частично пълнене на резервоар или обвивка на силиконова основа, за изготвяне на имплантируема ендопротеза. Така, друг обект на настоящото изобретение е имплантируема ендопротеза, съдържаща I) 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен чрез метилен-бис-акриламид, и свободна от пирогени вода или солев разтвор, и II) обвивка на силиконова основа, адаптирана за помещаване на посочения хидрогел. Хидрогелът, използван за изпълване или частично пълнене на обвивка на силиконова основа, може да бъде хидрогел, получен чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-



акриламид в такива количества, че да се получи 1.6 до 3.5% тегловни полиакриламид, и в моларно съотношение от 150:1 до 1000:1, чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор. В изпълненията, при които ендопротезата е имплантируема, изготвянето на посочената ендопротеза от хидрогел евентуално включва и етапа на поместване на хидрогела в обвивката от силиконова основа.

След като хидрогелът е поставен в обвивката от силиконова основа, той може предпочитано да бъде запечатан чрез химични, механични или термични средства, или чрез лазер или светлина. Обикновено, външната повърхност на обвивката е химически или физически променена така, че да е биосъвместима и да има такъв коефициент на триене, че да намали до минимум движението или изплъзването от положението, в което е поставена.

В алтернативно изпълнение на изобретението ендопротезата може да съдържа медикамент за приложение в лечението.

#### Полиакриламиден хидрогел като мекотъканна изпълваща ендопротеза

Терминът "лицев" в този аспект на изобретението означава връзка с всички области на лицето, като например, но не само, бузите, челюстта, шията, челото, подочната област, областта на главата и носа.

Терминът "оформяне на тяло" означава козметична или реконструктивна хирургия, при която се увеличава мека тъкан с цел да коригира козметичен или некозметичен дефект в меката тъкан на

тялото, с изключение на лицето, устните, гърдите и пениса. В този аспект на изобретението ендопротезата е насочена към лицева корекция, увеличаване на устни и оформяне на тяло.

В този аспект на изобретението терминът хидрогел се отнася до полиакриламидния полимер от изобретението, съдържащ по-малко от 3.5% полиакриламид и поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор, като терминът ендопротеза се отнася до хидрогела, наличен в тялото.

Полиакриламидният хидрогел се получава чрез полимеризиране на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид при радикалова инициация, последвана от промиване на полимера със свободна от пирогени вода или солев разтвор. Промиването на полимера води до набъбване на гела поради абсорбция от полимера на свободната от пирогени вода или солев разтвор. Набъбването на хидрогела повлиява съдържанието на твърдо вещество в гела, т.е. количеството на полимерния материал, полиакриламида. Съдържанието на твърдо вещество в хидрогела влияе, поне отчасти, върху физическите (реологични) свойства на хидрогела и така, върху способността да наподобява човешката тъкан при използване като ендопротеза.

Настоящите изобретатели са изготвили хидрогел, имащ желаните реологични свойства, за да действа като меко-тъканна изпълваща ендопротеза, която е напълно нетоксична, стабилна и нерезорбируема. Настоящите изобретатели са разработили хидрогела така, че да бъде напълно подходящ за приложение като ендопротеза за лицева козметична или реконструктивна хирургия, за оформяне на тяло и за увеличаване или реконструкция на устни. Хидрогелът в този

аспект от изобретението не е насочен за приложение като ендопротеза за увеличаване на гърди или на penis.

Първият аспект от тази област на изобретението се отнася до хидрогел за приложение като меко-тъканна изпълваща ендопротеза, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор. Обикновено, хидрогелът се получава чрез посоченото комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в моларно съотношение от 150:1 до 1000:1. Хидрогелът, получен по този начин, има структурна формула, показана във Фигура 1, той е стерилен, има прозрачен и безцветен вид и има рН в областта от 6.5 до 9.0, обикновено 7.0 до 9.0. Освен това, хидрогелът от изобретението е стабилен спрямо кислорода, високо налягане, високи и ниски температури, ензими и бактерии.

Следователно, този аспект от изобретението се отнася до приложението на хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за получаване на ендопротеза за изпълване на мека тъкан. В този аспект на изобретението хидрогелът е насочен за приложение като ендопротеза и трябва да бъде стабилен. Освен това, когато хидрогелът от изобретението е насочен за приложение като ендопротеза за определени части от човешката анатомия, той трябва да съдържа поне 0.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано поне 1.0% тегловни полиакриламид, по-предпочитано поне 1.5% тегловни полиакриламид, като например поне 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Обикновено,

хидрогелът от настоящото изобретение може да има съдържание на твърдо вещество от 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 или 3.5% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

В предпочитано изпълнение на този аспект от изобретението хидрогелът съдържа около 1.9 до 2.9% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Хидрогелът обикновено съдържа поне 95% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода. В предпочитано изпълнение хидрогелът съдържа поне 96% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода, по-предпочитано поне 97% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода, като например 95%, 95.5%, 96%, 96.5%, 97% или 97.5% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода.

Подходящият солев разтвор има осмоларитет, подобен на този на интерстициалната течност. Подходящите солеви разтвори включват, но не са ограничени до групата, избрана от 0.25-1% воден разтвор на натриев хлорид, разтворите на Ringer-Lockart, Earle, Hanks, среда на Eagle, 0.25-1% глюкозен разтвор, разтвор на калиев хлорид и на калциев хлорид. В предпочитано изпълнение солевият разтвор е около 0.8-1% воден разтвор на натриев хлорид, като например 0.8%, 0.9 или 1% воден разтвор на натриев хлорид.

За промивния процес се използва свободна от пирогени вода или солев разтвор. Промивният процес служи, отчасти, за отстраняване на всички количества с изключение на следите от мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид. Тези мономерни са токсични за

пациента, както и вредни за стабилността на хидрогела. Промивният процес е предпочитано такъв, че концентрациите на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид са под 50 ppm, по-предпочитано под 40 ppm, като например 30 ppm, най-предпочитано под 20 ppm, обикновено под 10 ppm, и най-често под 5 ppm.

Съдържанието на твърдо вещество в хидрогела от настоящото изобретение основно се дължи на полиакриламида и N,N'-метилен-бис-акриламида с остатъчно влияние и на инициатора. Хидрогелът по същество е свободен от всякакво друго полимерно съдържание:

Както бе посочено, хидрогелът от изобретението е биосъвместим, нетоксичен, неалергогенен, нерезорбируем, химически инертен и стабилен спрямо кислород, високо налягане, високи и ниски температури, ензими и бактерии. В случая, когато хидрогелът е изложен на големи количества UV-светлина, физическите свойства на хидрогела се променят и той се превръща в лепило-подобна субстанция. Благоприятно е, че тази субстанция също не е токсична.

След приложение на хидрогела тънък слой от съединителна тъкан обгръща ендопротезата, което дава възможност на ендопротезата да стане стабилна част от съединителната тъкан. Поради биостабилността на хидрогела и тънкия слой съединителна тъкан, ендопротезата може да бъде лесно отстранена от пациента, когато е поставена в подкожната област. Това предимство е поне отчасти вследствие на стабилността на хидрогела, което, от своя страна, е поне отчасти резултат от промивния процес.

Няколко фактора влияят върху реологичните свойства на хидрогела, като например относителното количество на използвания

мономер, относителното количество на инициатора, температурата, времето на полимеризация и други параметри на полимеризационния процес, както и на промивния процес. Така, полимеризационният процес може да осигури хидрогел с вискозитети, имащи съдържание на твърдо вещество по-малко от 3.5%. Изобретението е насочено към мекотъкнна изпълваща ендопротеза и следователно, хидрогелът предпочитано има вискозност, съобразена с меката тъкан, която трябва да се наподобява. Хидрогелът от изобретението е обикновено за приложение като инжектируема ендопротеза за козметична или реконструктивна хирургия на лицето, козметична или реконструктивна хирургия на тялото (оформяне на тялото) и увеличаване или реконструкция на устните.

Хидрогелът от този аспект на изобретението може да бъде инжектируем или имплантируем в подкожния слой на епидермиса, като предпочитано хидрогелът е инжектируем.

В едно изпълнение на този аспект от изобретението ендопротезата е за приложение в лицевата козметична или реконструктивна хирургия и хидрогелът има комплексна вискозност от около 2 до 100 Pas, предпочитано около 5 до 90 Pas, като например 5 до 60 Pas и 10 до 60 Pas. По-предпочитано ендопротезата за приложение в лицевата козметична или реконструктивна хирургия е поставена посредством инжектиране на хидрогела.

В зависимост от условията и областта на епидермиса на лицето, където се изисква мекотъкнно изпълване (например брадичката откъм бузата), вискозността на хидрогела може да варира. Съответно, хидрогелът може да бъде за приложение в лицевата козметична или реконструктивна хирургия и да има комплексна вискозност от около 2

до 20 Pas, предпочитано около 2 до 18 Pas, като например около 2 до 15 Pas или 2 до 10 Pas, по-предпочитано 2 до 7 Pas, най-предпочитано 3 до 5 Pas.

В обичайните изпълнения ендопротезата може да бъде за използване при корекция на деформации на лицевия контур поради остаряване, акне, травма, хирургия, инжекции или конгенитални деформации. Лицевите черти, обикновено нуждаещи се от корекция са, например, скулите, назолабиалните гънки, бръчките на челото, увисналите ъгли на устата, брадичката, големината или формата на устните, както и други меко-тъканни недостатъци на лицето. Хидрогелът възстановява кожните контури, коригирайки мекотъканни контурни деформитети на лицето като бръчки и гънки. Хидрогелът може да служи за изготвяне на инжектируем хидрогел за увеличаване на устните или корекция на област с естетични дефекти, причинени от вродени, травматични или възрастни промени.

Както бе посочено, този аспект на изобретението се отнася до приложение на хидрогела за изготвяне на ендопротеза за изпълване на мека тъкан, избрана от меките тъкани на лицето и устните и меките тъкани на тялото. Хидрогелът от изобретението, насочен за приложение в козметичната и реконструктивна хирургия на тялото (оформяне на тялото), предпочитано има комплексна вискозност от около 5 до 50 Pas, предпочитано около 7 до 40 Pas, най-предпочитано около 7 до 30 Pas.

В изпълнението, при което хидрогелът се използва в изготвянето на ендопротеза за увеличаване на устни или реконструкция на устни, хидрогелът има предпочитано комплексна вискозност от около 2 до 10 Pas, по-предпочитано 2 до 7 Pas, най-предпочитано 3 до 5 Pas.

Друг обект на това изобретение е да осигури протезно устройство за увеличаване на мека тъкан, като посоченото устройство е инжектируемо и съдържа полиакриламиден хидрогел, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Протезното устройство от този аспект на изобретението предпочитано съдържа хидрогел, съдържащ поне 0.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано поне 1% тегловни полиакриламид, по-предпочитано поне 1.5% тегловни полиакриламид, като например 1.6% тегловни полиакриламид, спрямо общото тегло на хидрогела. Обикновено, хидрогелът съдържа около 1.9 до 2.9% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Протезното устройство съдържа хидрогела, който обикновено съдържа поне 95% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода.

Друг аспект на изобретението се отнася до метод за изпълване на мека тъкан, включващ приложение на ендопротеза, като ендопротезата съдържа хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Хидрогелът може да е според описанието по-горе.

В атернативно изпълнение на изобретението протезното устройство съдържа клетки като например стволови клетки. Полиакриламидът осигурява идеална основа и матрикс за клетъчен растеж. Въпреки че сам по себе си хидрогелът позволява образуването



на тънък слой от съединителна тъкан от тялото на пациента около устройството, приложението на клетки в комбинация с хидрогела от изобретението за изготвяне на устройството позволява клетъчно присаждане в околната тъкан.

Методът от този аспект на изобретението обикновено включва приложение на хидрогела от изобретението чрез инжектиране на хидрогела в подкожния слой на кожата, когато ендопротезата е за лицева козметична или реконструктивна хирургия или оформяне на тялото. В изпълнението, когато ендопротезата е за увеличаване на устни или реконструкция на устни, инжектирането е над мускулната тъкан на устната.

Друг обект на изобретението е приложението на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на имплантируема ендопротеза за оформяне на тяло. Този метод на козметична промяна на тяло на бозайник (телесно оформяне), включващ имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, като хидрогелът съдържа повече от 9.5% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, може да бъде извършен чрез инжектиране или имплантиране на хидрогела в меката тъкан на пациента.

Както бе посочено, алтернативно изпълнение на този аспект от изобретението включва приложение на хидрогела от изобретението в комбинация с клетки като стволови клетки, с цел позволяване на клетъчно присаждане на протезното устройство.

Методът от този аспект на изобретението може да включва повече от една инжекция, за да се покрие желаната област или да се постигне желаният ефект. Гелът, който трябва да бъде инжектиран, обикновено се съхранява в спринцовка, подходяща за инжектиране на необходимото количество за една сесия от лечението. В зависимост от засегнатата област, количеството гел, а така и обемът на спринцовката могат да варират, като например спринцовка с обем 0.25-25 мл, например избрана от 0.5 мл, 0.7 мл, 1.0 мл, 1.5 мл, 2.0 мл, 2.5 мл, 5.0 мл, 7.5 мл, 10 мл, 12.5 мл, 15 мл, 20 мл и 25 мл. Очевидно, протезното устройство за приложение в лицевата хирургия или увеличаване на устни се предоставя в спринцовка в редица различни обеми, обикновено по-малки по обем, отколкото обемите за протезно устройство за оформяне на тяло. Например, устройството за увеличаване на устни може да бъде предоставено в обеми от 0.5 мл или 0.7 мл или 1.0 мл, докато устройството за телесно оформяне ще бъде осигурено в обеми от 2 мл, 5 мл или 10 мл. Това са съвсем илюстративни примери и не са представени с цел ограничаване обхвата на изобретението по какъвто и да е начин – устройството от изобретението може да бъде осигурено във всеки обем, необходим за осъществяване на метода.

Както бе посочено, хидрогелът е високо биосъвместим. Методът от изобретението не изисква добавяне на антибиотично, обезболяващо или противвъзпалително средство към хидрогела.

В предпочитаното изпълнение на изобретението, когато методът включва инжектиране на ендопротезата, инжекцията включва използване на спринцовка с тънка игла като например 21-29 G игла. Необходимото количество от гела се инжектира подкожно по ретрограден начин чрез инжектиране на гела при изтегляне на иглата.

След инжектирането може да бъде необходима лека манипулация с цел получаване на равномерно разпределение на гела. Постоперативният оток може да бъде третиран с локален копрес от лед, а лека болка и зачервяване могат да са налице по време на първите 2-3 дни след инжекцията.

При изпълнението, в което методът включва инжектиране на ендопротезата за увеличаване на устни или лицева корекция, иглата на спринцовката обикновено е много тънка, като например 25-29 G игла. За оформяне на тяло иглата на спринцовката може да бъде в областта 21-23 G.

#### Полиакриламиден хидрогел за мамопластика

Приложението на хидрогела, включващ 1) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид и поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за мамопластична реконструкция, е предпочитано изпълнение на този аспект на настоящото изобретение. Най-предпочитано тя е имплантируема и съдържа освен това обвивка на силиконова основа, поместваща хидрогела.

В изпълнението, при което хидрогела съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, хидрогелът предпочитано съдържа поне 1% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано поне 1.5%, например 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Хидрогелите, използвани за мамопластика, които съдържат по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, са предпочитано

инжектируеми. Такива инжектируеми ендопротези съгласно настоящото изобретение предпочитано имат комплексна вискозност от около 2 до 90, като например 5 до 80 Pas, предпочитано от около 6 до 76, като например 6 до 60, 6 до 40, 6 до 20 Pas, например 6 до 15 Pas.

Друг обект на изобретението се основава на изготвянето от настоящите изобретатели на хидрогел с по-високо съдържание на твърдо вещество. Приложението на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за мамопластично увеличаване или реконструкция, е друг обект на изобретението. Казано другояче, друг обект на изобретението е метод за козметична промяна на гърдата при бозайник или за извършване на частична или пълна мамопластична реконструкция при жена, който включва имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел; като посоченият хидрогел съдържа I) повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) поне 75% свободна от пирогени вода или солев разтвор.

В изпълнението, когато хидрогелът за мамопластика съдържа повече от 9.5% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, хидрогелът обикновено съдържа по-малко от 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, като например по-малко от 20%.

Ендопротезните устройства за мамопластика, в които хидрогелът съдържа повече от 9.5% тегловни полиакриламид, обикновено са имплантируеми. В тези изпълнения ендопротезата може да съдържа и обвивка на силиконова основа.

В коригирането на частична или пълна мастектомия ендопротезата може да бъде инжектируема или имплантируема. Когато ендопротезата се имплантира, тя може да съдържа хидрогел съгласно настоящото изобретение. Големината и формата на гела може да бъде фиксирана чрез изготвяне на гела в калъп или отливка, или чрез скулптуриране на гела до желаната форма и големина. Алтернативно, преди или по време на имплантирането на гела той може да бъде включен в обвивка на силиконова основа, която служи отчасти да помества посочения хидрогел.

В изпълненията, в които се предпочита имплантируема ендопротеза, съдържаща обвивка на силиконова основа, хидрогелът може да бъде донякъде течен или във фиксирана форма. В изпълненията, при които ендопротезата съдържа обвивка на силиконова основа и хидрогелът е с фиксирана форма, големината и формата се адаптират към изискванията на пациента и могат да бъдат фиксирани чрез изготвянето на гела в калъп или отливка, или чрез скулптуриране на гела до желаната форма и големина. Обвивката може също да бъде адаптирана до големината и формата на хидрогела, който ще помества. В изпълненията, при които имплантируемата ендопротеза не съдържа обвивка на силиконова основа, а по-скоро самият гел се имплантира, хидрогелът по принцип има фиксирана форма. Както бе посочено, формата и големината могат да бъдат адаптирани към изискванията на пациента и могат да бъдат фиксирани чрез изготвяне на гела в калъп или отливка или чрез скулптуриране на гела до желаната големина и форма.

Когато ендопротезата се инжектира за коригиране на частична или пълна мастектомия, ендопротезата предпочитано се изготвя от хидрогел, съдържащ 2.0 до 3.0% полиакриламид, като например 2.2 до

3.0% полиакриламид, имащ комплексна вискозност от около 10 до 90 Pa.s, като например 20 до 90, 30 до 90 или 40 до 80 Pa.s, и модул на еластичност от около 50 до 700 Pa, като например 75 до 600 Pa, 100 до 500, предпочитано около 200 до 500 Pa. Обикновено хидрогелът има комплексна вискозност поне 10 Pa.s, като например поне 15 Pa.s, предпочитано поне 20 Pa.s, по-предпочитано поне 30 Pa.s, най-предпочитано поне 40 Pa.s.

Полиакриламиден хидрогел за лечение на незадръжка на урината и везико-уретерален рефлукс

Загубата на волевия контрол на сфинктерните мускули стои в основата на незадръжката на урина и изпражнения. Незадръжката на урина – неспособността волево да се задържа урината в мехура, е честа сред старите хора. Съкращението на детрузорния мускул на мехура може да бъде волево, предизвикано от стрес, рефлексно или императивно. Съкращението на детрузорния мускул, предизвикано от стрес, води до неволево уриниране, въпреки че мехурният сфинктер се контрахира волево. Когато е загубен контролът на мехурния сфинктер, уринирането може да бъде предизвикано от лек стрес, като например леко контрахиране на коремната стена по време на ежедневна активност, кихане, кашляне, смях, задръжка на газове, изненада и много други стимули, които могат да доведат до съкращение на детрузорния мускул. Подобен принцип лежи и в основата на аналната незадръжка, когато е намален контролът на аналния сфинктер. Мехурната и аналната незадръжка може да бъде предизвикана от стареенето, травма (например при параплегии) или да е вродена.

Везико-уретералният рефлукс е резултат от намалена уретерална резистентност, като урината от мехура се връща обратно в

бъбрека. Това може да доведе до транспорт на бактерии от мехура обратно през уретера, бъбречното легенче, бъбречните пирамиди и бъбреците, и може да доведе до инфекции и рецидивиращ пиелонефрит, както и да причини физиологично увреждане на бъбречния паренхим. Това може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Уринната незадръжка, аналната незадръжка и везико-уретералният рефлукс могат да бъдат третирани чрез увеличаване резистентността на пасажа през уретрата, дебелото черво или правото черво (или аналния канал) и уретера, съответно, което е известно като уплътняващи процеси.

Опитите за лечение на уринна незадръжка са включвали хидравлични апарати, както е в WO 01/50833 и US 4,969,474, и други контролируеми апарати като протезни сфинктери с надуваеми маншети като в US 4,571,749 и WO 01/47433. Загубата на тегло, физическото усилие, медикация и хирургична операция, включващи обикновено повдигане на мехурната шийка, или конструиране на увеличена резистентност през уретрата посредством околната тъкан или чрез протезен материал. Използвани са материали като колаген, PTFE, силикон и тефлон (добавена справка).

Аналната незадръжка също е била третирана посредством контролируеми и управлявани устройства като в WO 01/47431. Везико-уретералният рефлукс е третиран хирургично (удължаване на уретера, обикновено при малко дете) и с антибиотици.

Принципен обект от този аспект на изобретението е да се осигури полиакриламиден хидрогел за увеличаване на

резистентността в главните пътища при лечението на незадръжката и везико-уретералния рефлукс.

US 6,129,761 разкрива приложението на инжектируем хидрогел и клетъчни състави. Съставите са клетъчни суспензии, съдържащи клетки, смесени с биосъвместим и биоразграждащ се полимер. Полимерът осигурява среда и основа за клетъчен растеж и клетъчно присаждане към околната тъкан. Клетъчният растеж съвпада с полимерното разграждане и води до желания тъканен растеж. Полимерните материали, разглеждани в US 6,129,761, се състоят от алгинати като модифицирани алгинати, бактериални полизахариди като геланова смола, растителни полизахариди като карагенани, хиалуронови киселини, полиетилен-оксид – полипропилен-гликол блокови кополимери, протеини като фибрин, колаген и желатин, смеси от полиетилен-оксид и полиакрилна киселина, омрежен хитозан, фотохимично омрежени етиленово ненаситени групи, макромери като PEG-олиголактил-акрилати, полиетиленимин, поли-лизин, поли(виниламин) и поли(алиламин). US 6,129,761 не разкрива приложението на стабилни полиакриламидни хидрогелове, а по-скоро на разграждащ се поли(виниламин). Имайки предвид изискванията на от изобретението в US 6,129,761 полимерът да се разгражда, съгласно метода от изобретението, биостабилните полимери като биостабилният полиакриламид от настоящото изобретение не са подходящи за метода от US 6,129,761.

RU2148957 се отнася до метод за лечение на случаи с везико-уретерален рефлукс, използвайки полиакриламиден хидрогел.

Субстанциите за инжектиране са синтетични субстанции (тефлон, силикон, въглищни частици) и естествени субстанции



(съединително-тъканен екстракт, мазнина). Дълтограйният ефект е относително слаб с рецидиви на незадръжка сред почти половината от лекуваните след една година наблюдение. Следователно има нужда от откриване на субстанция, която е биосъвместима с тъканта, но в същото време е не абсорбираща се или екстретираща се от тялото (биостабилна). Нещо повече, субстанцията трябва да има адекватни реологични свойства, за да действа ефективно.

Един обект от този аспект на изобретението е да се осигури биосъвместим и биостабилен полиакриламиден хидрогел за увеличаване на резистентността на пътищата при лечението на незадръжката и везико-уретералния рефлукс.

Терминът "биостабилен" следва да означава, че субстанцията не се разгражда до каквато и да е съществена степен в интерстициалната течност или телесната тъкан.

Първият аспект от този аспект на изобретението се отнася до биостабилен хидрогел, получаван чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор, за приложение в лечението и предотвратяването на незадръжка и везико-уретерален рефлукс. Биостабилният хидрогел обикновено има молекулно тегло между  $0.01 \times 10^6$  и  $20 \times 10^6$ . Полимерът е устойчив към биологично разграждане и не преминава през биологичните мембрани. Полиакриламидният хидрогел от изобретението е напълно биосъвместим (съгласно ISO-стандартния тест ISO-10993). Полиакриламидния хидрогел няма цитотоксичен ефект върху човешките фибробласти, не е токсичен,

карциногенен, алергогенен, мутагенен и е устойчив към ензимно и микробиологично разграждане. Освен това, полимерът е водонеразтворим.

Настоящите изобретатели са установили, че биостабилният гел е ефективен като уплътняващо средство и е подходящ за лечение на незадръжка и везико-уретерален рефлукс, тъй като гелът е биосъвместим, не е биоразграждащ се и не мигрира от мястото на приложение в дадения проводен път.

Биостабилният хидрогел от този аспект на изобретението обикновено се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в моларно съотношение от 150:1 до 1000:1. В предпочитано изпълнение хидрогелът съдържа по-малко от 15% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано по-малко от 10%, по-предпочитано по-малко от 7.5%, още по-предпочитано по-малко от 5%, най-предпочитано по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Тъй като хидрогелът от този аспект на изобретението е насочен за приложение като постоянна ендопротеза, той трябва да бъде стабилен. Освен това, тъй като хидрогелът от изобретението е насочен за приложение като ендопротеза за избрани части от човешката анатомия, хидрогелът обикновено съдържа поне 0.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано поне 1.0% тегловни полиакриламид, по-предпочитано поне 1.5% тегловни полиакриламид като например поне 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Обикновено, хидрогелът от настоящото изобретение може да има съдържание на твърдо вещество от 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8,

2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 или 3.5% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

За лечението на везико-уретералния рефлукс хидрогелът предпочитано съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и около 96.5% свободна от пирогени вода или солев разтвор като например 97.5% свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Вискозността на биостабилния хидрогел обикновено е такава, че той може да бъде инжектиран. В подходящо изпълнение хидрогелът има комплексна вискозност от около 2 до 50 Pas, като например около 2 до 40 Pas, предпочитано около около 2 до 30 Pas, по-предпочитано около 2 до 20 Pas.

Устройството може да има такава вискозност, че да бъде инжектирано. В изпълнението, в което хидрогелът е инжектиран, хидрогелът има комплексна вискозност от около 2 до 30 Pa s, като например 2 до 20 Pa s, предпочитано около 3 до 18 Pa s, най-предпочитано около 3 до 15 Pa s, като 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 и 15 Pa s.

Устройството също има еластични свойства, поне отчасти свързани с високия свързващ капацитет на хидрогела за вода. Това е от голямо значение по отношение, поне, на трайността и способността да осигурява съпротива през проводния път. В предпочитано изпълнение хидрогелът от изобретението има модул на еластичност от около 1 до 200Pa, като например около 2 до 175 Pa, обикновено 5 до 150 Pa и 10 до 100 Pa.

Модулът на еластичност на протезното устройство и комплексната вискозност обикновено са свързани чрез фактор 5.8 до 6.4. Следователно, настоящото изобретение осигурява хидрогел с благоприятни комбинирани качества на вискозност, подходяща да бъде инжектирано, и еластичност, осигуряваща увеличена резистентност. В комбинация от предпочитани изпълнения хидрогелът има комплексна вискозност по-малка от 25 Pa s и модул на еластичност, по-малък от 200 Pa, предпочитано комплексна вискозност по-малка от 15 Pa s и еластичност, по-малка от 100.

Пример 1, Таблицы 1, 2, 3 и 4 илюстрират съответните условия за получаване на илюстративните примери за хидрогелове. Както се вижда, при предпочитаното комбинирано изпълнение с вискозност, по-малка от 25 Pa s и модул на еластичност, по-малък от 200 Pa, хидрогелът може да има редица процентни съдържания на сухо вещество.

Освен това, при предпочитаното комбинирано изпълнение с вискозност, по-малка от 25 Pa s и модул на еластичност, по-малък от 200 Pa, например комплексна вискозност, по-малка от 15 Pa s и еластичност, по-малка от 100 Pa, хидрогелът се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в моларно съотношение от около 275 до 1000, обикновено 300 до 800, предпочитано около 300 до 500.

Хидрогелът от изобретението по същество е свободен от материали, водещи до съдържание на твърдо вещество, различно от акриламида, метилен-бис-акриламида и остатъчни количества (ако има такива) от инициатора. Хидрогелът по същество е свободен от всякакво полимерно съдържание. Хидрогелът съдържа, освен това,

поне 75% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода. В подходящо изпълнение на изобретението хидрогелът съдържа поне 80% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано поне 85%, по-предпочитано поне 90%, още по-предпочитано поне 95% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор.

Подходящият солев разтвор има осмоларитет, подобен на този на интерстициалната течност. Подходящи солеви разтвори включват, но не се ограничават до групата, избрана от 0.25-1% воден разтвор на натриев холрид, разтвор на Ringer-Lockart, разтвор на Earle, разтвор на Hanks, среда на Eagle, 0.25-1% глюкозен разтвор, разтвор на калиев хлорид и разтвор на калциев хлорид. В предпочитано изпълнение солевият разтвор е около 0.8-1% воден разтвор на натриев хлорид, като например 0.8, 0.9 или 1% воден разтвор на натриев хлорид.

В особено подходящо изпълнение на този аспект от изобретението хидрогелът съдържа около 2.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и около 97.5% свободна от пирогени вода.

Свободна от пирогени вода или солев разтвор са използват за промивния процес. Промивният процес служи, отчасти, за отстраняване на всички количества с изключение на следи от мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид. Тези мономерни са токсични за пациента, както и вредни за стабилността на хидрогела. Промивният процес предпочитано е такъв, че концентрациите на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид са под 50 ppm, по-предпочитано под 40 ppm, като например под 30 ppm, най-

предпочитано под 20 ppm, обикновено под 10 ppm, обикновено под 5 ppm.

Промивният процес може лесно да бъде извършен за 15 до 250 часа, като например за 20 до 225 часа. От Таблица 2 и 3 се вижда, че промивният процес обикновено се извършва за 50 до 100 часа, често за 70 до 100 часа.

В друго изпълнение на този аспект от изобретението протезното устройство съдържа клетки, като например стволови клетки. Полиакриламидът осигурява отлична основа и матрикс за клетъчен растеж. Използването на клетки с хидрогела от изобретението за изготвяне на устройство ще позволи клетъчно присаждане към околната тъкан в уретера, уретрата или аналния канал. Устройството, съдържащо хидрогела от изобретението и подходящите клетки, позволява по-голяма резистентност и ефективност при осигуряване на резистентността.

В предпочитано изпълнение от този аспект на изобретението хидрогелът от изобретението е за приложение в лечението на мехурна и анална незадръжка, по-предпочитано на мехурна незадръжка.

Мехурната незадръжка може да бъде стресова или рефлексна незадръжка на урината или императивна незадръжка на урината. По принцип хидрогелът от изобретението е подходящ за лечение на стресова или рефлексна незадръжка на урината.

В друг обект от този аспект на изобретението настоящият хидрогел се прилага в изготвянето на ендопротеза. Следователно, друг обект от изобретението е приложението на хидрогел според

описанието по-горе, съдържащ около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изготвяне на ендопротеза за лечение и предотвратяване на незадръжка и везико-уретерален рефлукс.

Ендопротезата е съответно формулирана като инжектируема суспензия. Суспензията съдържа хомогенизирана формула на хидрогела. Обикновено спринцовката е напълнена със суспензията.

Друг обект от този аспект на изобретението се отнася до метод за лечение или предотвратяване на незадръжка или везико-уретерален рефлукс, включващ приложение при бозайник на хидрогел, като посоченият хидрогел съдържа 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Хидрогелът е подходящ за метода от изобретението във всяко от изпълненията, описани по-горе.

След приложение на хидрогела се образува тънък слой съединителна тъкан около ендопротезата, което позволява на ендопротезата да стане стабилна част от съединителната тъкан. Поради стабилността на хидрогела и тънкия слой съединителна тъкан ендопротезата може да бъде отстранена от пациента. Това предимство е поне отчасти следствие от стабилността на хидрогела, която, от своя страна, е поне отчасти резултат от промивния процес.

Няколко фактора влияят върху реологичните свойства на хидрогела, като например относителното количество използван мономер, относителното количество на инициатора, температурата и други параметри на полимеризационния процес и промивния процес. Следователно, полимеризационният процес може да осигури хидрогел

с редица вискозитети. Изобретението е насочено към ендопротеза предимно за уретрата, правото или дебелото черво (или аналния канал), или за уретера, и следователно може да бъде съобразено с изискванията на проводния път.

Важен обект на изобретението е да осигури протезно устройство за увеличаване на резистентността на проводни пътища, избрани от групата, включваща уретрата, правото или дебелото черво (или аналния канал) и уретера, за лечение на мехурна незадръжка, анална незадръжка и везико-уретерален рефлукс, съответно; като посоченото устройство е инжектируемо и съдържа хидрогела според описанието по-горе.

Методът от този аспект на изобретението предпочитано включва приложението на хидрогела посредством инжектиране на хидрогела в съответния проводен път. В лечението на мехурната незадръжка хидрогелът обикновено се инжектира в уретрата, специфично – под субмукозната мембрана на уретрата. Инжекцията е през външната повърхност на уретрата и насочена към субмукозната мембрана.

Настоящите изобретатели са установили, че обикновено 2 до 5 мл от хидрогела са достатъчни да осигурят адекватна устойчивост в уретрата чрез удебеляване на уретрата. Обикновено 3 мл от хидрогела се инжектират и предпочитано 2-5 мл се разпределят чрез отлагане на гела в повече от едно напречни положения по дължината на една надлъжна позиция в уретрата. Настоящите изобретатели са установили, че отлагания от 0.5 см дистално от мехурната шийка са особено удачни.



Настоящите изобретатели са установили, че субмукозни инжекции в положения 10, 2 и 6 по часовниковата стрелка по напречната ос на уретрата са особено подходящи за лечение на мехурната незадръжка.

Отлаганията обикновено се извършват посредством спринцовка или чрез цитоскоп или катетър. Подходяща е 21 до 27 G игла за извършване на инжекцията.

За лечението на аналната незадръжка хидрогелът обикновено се инжектира в дебелото черво или правото черво (или аналния канал), специфично – под субмукозната мембрана на дебелото черво или правото черво. Подходящи са инжекции на 2 до 6 мл. Хидрогелът предпочитано се разпределя в повече от едно напречни положения по дължината на една надлъжна позиция в дебелото или правото черво. В особено удачно изпълнение се извършват 3 или повече отлагания по дължината на една надлъжна позиция в дебелото или правото черво, предпочитано в положения 10, 2 и 6 по часовниковата стрелка по напречната ос на дебелото или правото черво.

За лечението на везико-уретералния рефлукс са необходими субмукозни инжекции в уретера на пациента. Подходящи са инжекции на 2 до 5 мл. Хидрогелът предпочитано се разпределя в повече от едно напречни положения по дължината на едно продълговато положение в уретера. В особено удачно изпълнение се извършват 3 или повече отлагания по дължината на една надлъжна позиция в дебелото или правото черво, предпочитано в положения 10, 2 и 6 по часовниковата стрелка по напречната ос на уретера.

В алтернативно изпълнение от този аспект на изобретението методът включва приложението на протезно устройство, съдържащо клетки, като например стволови клетки. Полиакриламидът осигурява отлична основа и матрица за клетъчен растеж. Приложението на клетки в комбинация с хидрогела от изобретението за изготвяне на устройство ще даде възможност за клетъчно присаждане в околната тъкан в уретера, уретрата или аналния канал. Методът, включващ хидрогела от изобретението и съответните клетки, позволява достигане на по-голяма устойчивост и по-висока ефективност при осигуряване на такава устойчивост.

#### *Полиакриламиден хидрогел за лечение на артрит*

Артритът е дегенеративно заболяване, което при засягане на основните тегло-поемащи (носеци) стави, като тазо-бедрените и колянните стави, води до болка и затруднена подвижност. Артритът може да засегне всички стави. Разпадът на ставния и менисковия хрущял може да доведе до увреждане на повърхностите, разделени чрез хрущяла, и съответно – до болка. Остаряването е основната причина за разграждането на хрущяла. Разграждането може да бъде резултат, например, и от вродено предразположение или травма, като например рецидивиращи артикулации в ставата.

Артритът се лекува обикновено чрез физиотерапия и по-инвазивно лечение като ортопедична хирургия и вкарване на изкуствени компоненти на ставата. Нестероидните противовъзпалителни средства са използвани с известен успех, но тези средства могат обратно на очаквания ефект да нарушат протеогликановата синтеза в колагена и хрущяла, както и да имат

нежелани странични ефекти. С времето кортизоновите инжекции също отслабват ставния хрущял.

Разработени са меки съвместими материали, използвани за заместване на хрущяла, които поемат натоварването на ставата и го разпределят правилно. US 4,344,193 разкрива силиконова гума като протезно устройство. Една от трудностите при тези устройства е подсигуряването стабилността на устройството на мястото, като са разработени различни закрепващи системи (US 5,171,322; US 4,502,161; US 4,919,667).

Други протезни устройства, като в US 5,344,459, са надуваеми. Macintosh-коляното е твърда протеза, която е болезнена при употреба.

WO 00/78356 разкрива инжектируем състав за засилване на костен и хрущялен растеж, който съдържа хиалуронова киселина и е омержен към полизахариди.

WO 96/24129 разкрива протеза за ставите на ръцете и стъпалата, съдържащи биосъвместим материал, като смес от биосъвместима смола и пластмаси. Споменатите специфични материали включват полиметил-метакрилатен полимер. Протезата се имплантира в ставата. WO 00/59411 разкрива хирургично имплантируема колянна протеза, в която устройството за разпределение на натоварването е конструирано от материал, съдържащ термо-втъвръдяващ се полимер или термо-пластичен полимер. Хиалуронатите и хиалуроновите киселини са използвани за протези и се прилагат чрез инжектиране във вътреставната кухина на колената за дълготрайно облекчаване на болка и подобряване на функцията на колянната става. Те имат подходяща вискозност и еластичност, но са склонни към изтъняване

при механичен стрес и са биоразграждащи се, като са показали и проблеми с резорбцията.

В областта има нужда от допълнителни материали за приложение като изкуствен хрущял в носещите стави. Настоящото изобретение е насочено към материал и протезно устройство за приложение в лечението на артрит и за допълване или заместване на хрущял.

Полимерът е устойчив към биологично разграждане и не преминава през биологичните мембрани. Полиакриламидният хидрогел от изобретението е напълно биосъвместим (съгласно ISO-стандартния тест ISO-10993). Полиакриламидният хидрогел няма цитотоксичен ефект върху човешките фибробласти, не е токсичен, карциногенен, алергогенен, мутагенен и е устойчив към ензимно и микробиологично разграждане. Освен това, полимерът е водонерастворим. Важно за изобретението е, че полимерът е гъвкав при механичен стрес.

По принцип хидрогелът от този аспект на изобретението се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в съотношение 150:1 до 1000:1. Условията за получаване на хидрогела могат да бъдат променяни в зависимост, например, от естеството на ставата, в която хидрогелът следва да бъде инжектиран. Желаните реологични свойства, като еластичност и вискозност, могат да бъдат контролирани поне отчасти от съдържанието на твърдо вещество в хидрогела. Хидрогелът от изобретението съдържа около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. В подходящи изпълнения на изобретението хидрогелът съдържа по-малко от 15% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на

хидрогела, предпочитано по-малко от 10%, по-предпочитано по-малко от 7.5%, още по-предпочитано по-малко от 5%, най-предпочитано по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Тъй като хидрогелът от този аспект на изобретението е предназначен за приложение като ендопротеза, той трябва да бъде стабилен. Обикновено, когато е с цел увеличена стабилност, хидрогелът съдържа поне 1% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано поне 1.5% тегловни полиакриламид като например поне 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. В подходящи изпълнения хидрогелът от настоящото изобретение има съдържание на твърдо вещество от поне 1.5 и по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, като например 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4% полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

Комбинирането включва комбиниране на реагиращите компоненти акриламид и метилен-бис-акриламид, обикновено обезгазени и принципно по начин, намаляващ контакта на оператора. Реагиращите компоненти могат да бъдат евентуално предварително комбинирани до оформяне на инертна смес. Инертна смес е такава, в която не се извършва химическа реакция между реагиращите компоненти. Комбинирането включва комбиниране на акриламид, метилен-бис-акриламид и радикал-инициращ компонент. В подходящо изпълнение инертна предварителна смес от акриламид, метилен-бис-акриламид (омрежващото средство) и TEMED се комбинира с AMPS инициаторен разтвор. Въпреки това, компонентите

могат да бъдат комбинирани като отделни части или като няколко алтернативни предварителни смеси.

Акриламидът и метилен-бис-акриламидът се комбинират подходящо в моларно съотношение от около 100:1 до 1000:1, обикновено около 150:1 до 900:1, предпочитано около 175:1 до 800:1, по-предпочитано около 200:1 до 600:1, най-предпочитано от 250:1 до 500:1. Както е показано в Таблицы 1, 2 и 3, хидрогелове с различно съдържание на твърдо вещество и реологични качества могат да бъдат произведени контролирано. Хидрогелът, имащ желаните реологични характеристики, е получен чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в съотношение около 250:1, около 260:1, около 270:1, около 280:1, около 290:1, около 300:1, около 310:1, около 320:1, около 330:1, около 340:1, около 350:1, около 360:1, около 370:1, около 380:1, около 390:1, около 400:1, около 410:1, около 410:1, около 430:1, около 440:1, около 450:1, около 460:1, около 470:1, около 480:1, около 490:1 и около 500:1.

Както може също така да се види на Таблицы 2 и 3, относителното количество на мономера (акриламид и метилен-бис-акриламид) е твърде постоянно при отделните състави по отношение на TEMED. Така, в предпочитано изпълнение на метода от изобретението съотношението на мономерите към TEMED е относително постоянно в отделните партии и не се използва за регулиране на реологичните свойства на полимера. В изпълнението, при което полимерът е полиакриламид, съотношението на мономерите акриламид и метилен-бис-акриламид към TEMED е около 100:1 до 700:1, като например 200:1 до 600:1, обикновено 200:1 до 500:1, предпочитано 200:1 до 400:1, най-предпочитано 200:1 до 350:1.

Аналогично, относителното количество на мономера (акриламид и метилен-бис-акриламид) е твърде постоянно при отделните състави по отношение на количеството на инициатора. Така, в предпочитано изпълнение на метода от изобретението съотношението на мономерите към инициатора е относително постоянно в отделните партии и не се използва за регулиране на реологичните свойства на полимера. В изпълнението, при което полимерът е полиакриламид, съотношението на мономерите акриламид и метилен-бис-акриламид към инициатора е около 100:1 до 700:1, като например 200:1 до 600:1, обикновено 200:1 до 500:1, предпочитано 200:1 до 400:1, най-предпочитано 200:1 до 350:1.

Вискозността на хидрогела обикновено е такава, че той може да бъде инжектиран. В обичайното изпълнение хидрогелът има комплексна вискозност от около 2 до 20 Pas, като например около 3 до 18 Pas, предпочитано около 3 до 15 Pas, най-предпочитано около 2 до 13 Pas.

Хидрогелът от изобретението по същество е свободен от материали, водещи до съдържание на твърдо вещество, различно от акриламида, метилен-бис-акриламида и остатъчни количества (ако има такива) от инициатора. Хидрогелът по същество е свободен от всякакво полимерно съдържание. Хидрогелът съдържа, освен това, поне 75% тегловни свободна от пироцени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пироцени вода. В подходящо изпълнение на изобретението хидрогелът съдържа поне 80% тегловни свободна от пироцени вода или солев разтвор, предпочитано поне 85%, по-предпочитано поне 90%, още по-предпочитано поне 95% тегловни свободна от пироцени вода или солев разтвор.

Подходящият солев разтвор има осмоларитет, подобен на този на интерстициалната течност. Подходящи солеви разтвори включват, но не се ограничават до групата, избрана от 0.25-1% воден разтвор на натриев холрид, разтвор на Ringer-Lockart, разтвор на Earle, разтвор на Hanks, среда на Eagle, 0.25-1% глюкозен разтвор, разтвор на калиев хлорид и разтвор на калциев хлорид. В предпочитано изпълнение солевият разтвор е около 0.8-1% воден разтвор на натриев хлорид, като например 0.8, 0.9 или 1% воден разтвор на натриев хлорид.

На специалист в областта ще бъде ясно, че в изпълнението, при което солевият разтвор се използва за получаването на гела и/или за промиването на гела, съдържанието на твърдо вещество на гела ще бъде по-високо, отколкото представеното от полиакриламида, но не повече от допълнителен 1%.

В особено подходящо изпълнение на този аспект от изобретението хидрогелът съдържа около 2.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и около 97.5% свободна от пироцени вода.

Свободна от пироцени вода или солев разтвор са използват за промивния процес. Промивният процес служи, отчасти, за отстраняване на всички количества с изключение на следи от мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид. Тези мономерни са токсични за пациента, както и вредни за стабилността на хидрогела. Промивният процес предпочитано е такъв, че концентрациите на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид са под 50 ppm, по-предпочитано под 40 ppm, като например под 30 ppm, най-предпочитано под 20 ppm, обикновено под 10 ppm, особено предпочитано под 5 ppm.



В алтернативно изпълнение на изобретението хидрогелът има по-твърда консистенция, като например тогава, когато е за имплантиране в ставна кухина. В такива изпълнения, при които хидрогелът има твърда консистенция, хидрогелът може да бъде повърхностно модифициран така, че да се намали изплъзването от областта на имплантиране. Повърхностните модификации могат да бъдат химически или физически по природа. Хидрогеловите със съдържание на твърдо вещество, които са изготвени и по характер са твърди, са подходящи по-скоро за имплантиране, отколкото за инжектиране, като са много податливи на повърхностни модификации.

В изпълнението, при което хидрогелът е имплантируем, вискозността на твърдата проба е очевидно много висока. В изпълнението, при което хидрогелът е имплантируем, хидрогелът има комплексна вискозност от около 2 до 1500 Pa s, обикновено 20 до 100 Pa s.

В изпълнението от този аспект на изобретението, при което хидрогелът е имплантируем и освен това повърхностно модифициран, в случая, когато хидрогелът е повърхностно модифициран чрез химично третиране, се очаква химичното третиране да допринесе за по-малко от 1% от теглото на хидрогела спрямо общото тегло на хидрогела. Химичното третиране може да състои в повърхностно-покривно средство или средство, което действа топично за химично модифициране на полиакриламида на повърхността на хидрогела.

Протезното устройство може да бъде във всяко изпълнение на хидрогела, описано по-горе. Съответно на това, устройството е за увеличаване или заместване на хрущял във вътреставната кухина на става, като посоченото устройство съдържа полиакриламиден

хидрогел, съдържащ 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. В протезното устройство от изобретението хидрогелът обикновено съдържа и поне 75% тегловни свободна от пирогени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пирогени вода. То може да бъде прилагано чрез имплантиране или инжектиране във вътреставната кухина на става. Предпочитано устройството се инжектира.

Устройството може да има такава вискозност, че да бъде инжектирано. В изпълнението, в което хидрогелът е инжектиран, хидрогелът има комплексна вискозност от около 2 до 25 Pa s, като например 3 до 20 Pa s, предпочитано около 3 до 18 Pa s, най-предпочитано около 3 до 15 Pa s, като 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 и 15 Pa s.

Особено в изпълнението, при което хидрогелът е инжектиран в носеща става, еластичността на хидрогела и устройството е от голямо значение. В предпочитано изпълнение хидрогелът от изобретението има модул на еластичност от около 1 до 200 Pa, като например около 2 до 175 Pa, обикновено около 5 до 150 Pa, като например 10 до 100 Pa.

Модулът на еластичност на протезното устройство и комплексната вискозност обикновено са свързани чрез фактор 5.8 до 6.4. Следователно, настоящото изобретение осигурява хидрогел с благоприятни комбинирани качества на вискозност, подходящо да бъде инжектирано, и еластичност, допълваща носещата способност. В комбинация от предпочитани изпълнения хидрогелът има комплексна вискозност по-малка от 25 Pa s и модул на еластичност, по-малък от 200 Pa, предпочитано комплексна вискозност по-малка от 15 Pa s и еластичност, по-малка от 100.

Пример 1, Таблицы 1, 2, 3 и 4 илюстрират съответните условия за получаване на илюстративните примери за хидрогелове. Както се вижда, при предпочитаното комбинирано изпълнение с вискозност, по-малка от 25 Pa s и модул на еластичност, по-малък от 200 Pa, като например комплексна вискозност, по-малка от 5 Pa s и модул на еластичност, по-малък от 100 Pa, хидрогелът може да има редица процентни съдържания на сухо вещество.

Освен това, при предпочитаното комбинирано изпълнение с вискозност, по-малка от 25 Pa s и еластичност, по-малка от 200 Pa, например комплексна вискозност, по-малка от 15 Pa s и еластичност, по-малка от 100 Pa, хидрогелът се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в моларно съотношение от около 275 до 1000, обикновено 300 до 800, предпочитано в съотношение около 300 до 500.

Хидрогелът от изобретението по същество е свободен от материали, водещи до съдържание на твърдо вещество, различно от акриламида, метилен-бис-акриламида и остатъчни количества (ако има такива) от инициатора. Хидрогелът по същество е свободен от всякакво полимерно съдържание. Хидрогелът съдържа, освен това, поне 75% тегловни свободна от пироцени вода или солев разтвор, предпочитано свободна от пироцени вода. В подходящо изпълнение на изобретението хидрогелът съдържа поне 80% тегловни свободна от пироцени вода или солев разтвор, предпочитано поне 85%, по-предпочитано поне 90%, още по-предпочитано поне 95% тегловни свободна от пироцени вода или солев разтвор.

Хидрогелът от изобретението е гъвкав при механичен стрес и осигурява смазване вътре в ставата. Това наподобява комбинацията

от естествен хрущял и синовиална течност в ставата. Синовиалната течност се произвежда от синовиалната мембрана и се намира по междинната повърхност както на синовиума, така и на ставния хрущял. Нейната функция е хранене на хрущяла, смазване, поемане на тежест и абсорбция на шок (виж Gomez и Thurston, *Biotheology* 30, 409-427 (1993)). Синовиалната течност е разтвор на много сложен полимерен комплекс, получен от основата на линейна хиалуронова киселина с протенови разклонения, притежаващ модел на еластичност G' от 60 Pa и комплексна вискозност от около 1-10 Pa s. Някои изпълнения на хиалрогела от изобретението обикновено имат много сходен модел на еластичност и вискозност.

Синовиалната течност, като течност, има много дълго време на релаксация (около 100 сек). Времето на релаксация се определя като времето, необходимо стресът да спадне до 37% от неговата начална стойност по време на експеримент върху релаксация при стрес. Дългото време на релаксация има значение за това, че при бързи движения (когато стресът се прилага бързо), отговорът е като на много еластичен материал, докато при стрес с ниска скорост поведението е като на смазващо масло. Състави с ниска вискозност на хиалрогела от изобретението са подобни на течност, например както е, когато са хомогенизирани, и като течности, като имат много дълго време на релаксация и подобните на течност качества на синовиалната течност. Настоящото изобретение осигурява по този начин отлична алтернатива на известните технологии за заместване на синовиална течност като инжектиране на изотоничен (NaCl) воден разтвор, което трае само 1-3 дни, или инжектиране на разтвори на хиалуронова киселина, което се съблъсква с резорбционни проблеми.

Както бе посочено, в изпълненията, при които хидрогелът е като състав с ниска вискозност, хидрогелът е предназначен да наподобява, поне отчасти, свойствата на синовиалната течност. В изпълненията, в които хидрогелът е като състав с по-висока вискозност, като например вискозност над 10 Pa s, например над 15 Pa s, хидрогелът наподобява повече комбинираните качества на синовиалната течност и хрущяла в това, че хидрогеловите са по-еластични материали с безкрайни времена на релаксация.

По отношение на устойчивостта към механичен стрес, хидрогелът от изобретението е демонстрирал напълно гъвкаво поведение. Нещо повече, еластичната природа на хидрогела позволява той да се върне в изходното положение, когато се упражнява стрес при експерименти за промяна на формата.

Устройството може да бъде приложено в редица вътреставни кухини, където дадената става или хрущялът в тази става има нужда от увеличено смазване, увеличен капацитет за поемане на тегло или увеличена защита на срещулежащите кости в ставата, както е например, но не само в групата, включваща колянната става, тазобедрената става, лакътя, метакарпо-фалангеалните и интерфалангеалните стави на ръката и стъпалото (коментарът е както при други важни стави).

При прилагането на устройството при пациента адекватното поставяне и позиция на хидрогела е от голяма важност. При индивидуалното извършване на процедурата е полезно визуализиране на местоположението на устройството за подпомагане поставянето на гела. Това може да бъде от полза, както е при изпълнението, когато устройството се прилага чрез инжекция и се визуализира с цел

установяване на положението и необходимото количество. Визуализирането на хидрогела по време на прилагането може да бъде улеснено чрез радиологично маркиране на хидрогела. Следователно, в едно интересно изпълнение, хидрогелът е радио-маркиран.

Както бе посочено, повърхностното третиране на хидрогела може да помогне устройството да се установи на мястото в ставната кухина. Въпреки това, в изпълнението на инжектируем хидрогел устройството може да бъде закрепено чрез костната тъкан, която определя границите на кухината, в която е инжектиран гелът.

Както бе посочено също, един аспект от изобретението се отнася до приложението на хидрогел, съдържащ около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изготвяне на ендопротеза за облекчаване или предотвратяване на симптомите, свързани с артрит. Съответно на това, методът от изобретението може да бъде дефиниран като метод за лекуване или предотвратяване на артрит, който включва приложение на хидрогел при бозайник, като посоченият хидрогел съдържа 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. Методът включва приложението на хидрогела според горното определение и приложение на протезно устройство, както е описано по-горе.

Методът може да включва начални серии от лечебни сеанси на инжекции или имплантации, последвани от анализ, оценка или опит на степента на помощта, извършвана от устройството, последвано от нови серии от лечебни сеанси, ако се налага. В изпълнението, когато ставата изисква основно увеличен тегло-поемащ капацитет, еластичността или подкрепата, осигурявана от устройството, може да намалее с времето. Въпреки това, предимство на метода от

изобретението е това, че за заместване на съществуващото устройство може да бъде приложена инжектируема форма на протезното устройство. Тази процедура може да бъде повтаряна толкова често, колкото е необходимо на пациента за облекчаване на болката, свързана със състоянието. Подобно е в случая, когато устройството е приложено основно за увеличаване на смазването в ставата и смазващият капацитет на устройството е намалял с времето, и методът от изобретението, например обикновена инжекция, може да бъде повторен, ако се налага.

#### Полиакриламиден хидрогел за фалопластика

Друг обект на изобретението е приложението на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 1.6 % тегловни полиакриламид, за изготвяне на ендопротеза за уголемяване на penis. Този метод за увеличаване на големината на penis включва приложението на полиакриламиден хидрогел, като хидрогелът съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, обикновено посредством инжекция. Приложението чрез инжекция се извършва в кавернозната тъкан.

Хидрогелът обикновено съдържа и поне 95% свободна от пироцени вода или солев разтвор. Следователно, едно особено интересно изпълнение включва приложението на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 1.6 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) поне 95% свободна от пироцени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за увеличаване на penis, предпочитано като инжектируема ендопротеза. Инжектируемата ендопротеза за уголемяване на penis обикновено има комплекс на вискозност, по-малка от 20 Pa s, предпочитано по-малка от 18 Pa s, предпочитано по-малка от 15 Pa s. По-точно, посочената ендопротеза

има обикновено модул на еластичност по-малък от 150 Pa, обикновено по-малък от 100 Pa.

Още един обект от този аспект на изобретението е приложението на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на имплантируема ендопротеза за увеличаване на пенис. Този метод за увеличаване големината на пенис включва имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, чрез имплантиране или инжектиране на ендопротезното устройство.

Хидрогелът в протезното устройство за увеличаване на пенис съдържа поне 9.5% полиакриламид с комплексна вискозност поне 10 Pa s, като например поне 15 Pa s, предпочитано поне 20 Pa s, по-предпочитано поне 30 Pa s, най-предпочитано поне 40 Pa s. Високовискозните гелове са подходящи за имплантиране и имат полумека до полуригидна твърда консистенция, отговаряща на тази цел.

#### Полиакриламиден хидрогел за лечение на езофагит

Друг обект на изобретението е приложението на хидрогел, съдържащ I) повече от 6 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за лечение на (рефлукс)езофагит. В подходящо изпълнение хидрогелът съдържа повече от 7, 8 или 9% полиакриламид. Този метод за лечение на (рефлукс)езофагит, включващ имплантиране или инжектиране на ендопротеза от



полиакриламиден хидрогел, като хидрогелът съдържа повече от 6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, може да се извърши чрез имплантиране или инжектиране на ендопротезното устройство, обикновено чрез инжекция или имплантация в субмукозния слой на тъканта.

Друг обект на изобретението е приложението на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изготвяне на ендопротеза за лечение на (рефлукс)езофагит. Този метод за лечение на (рефлукс)езофагит може да бъде чрез имплантиране или инжектиране на хидрогела, като хидрогелът съдържа по-малко от 3.5 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела. В лечението на (рефлукс)езофагита чрез прилагане на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5 % тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, хидрогелът обикновено съдържа и поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор, извършването е обикновено чрез инжектиране. В тези изпълнения степента на омрежване може да бъде такава, че вискозността е поне 6.0 Pas, като например от 6.0 до 90 Pas, от 10 до 80 Pas, предпочитано от 20 до 80 Pas. Степента на омрежване на хидрогела, използван за изготвяне на ендопротеза за лечение на рефлукс-езофагит, може да бъде такава, че модулът на еластичност е от около 50 до 700 Pa, например 75 до 600 Pa, 100 до 500 Pa, предпочитано около 200 до 500 Pa. Обикновено хидрогелът има комплексна вискозност поне 20 Pas, по-предпочитано поне 30 Pas, най-предпочитано поне 40 Pas.

Изобретението се представя и чрез Примерите, които нямат за цел да бъдат ограничаващи по никакъв начин.

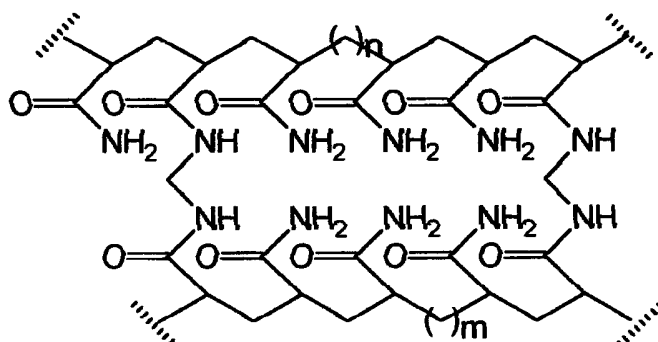
## Примери за изпълнение на изобретението

### Пример 1

#### *Получаване на хидрогел*

Гелът е полиакриламиден гел, изработен чрез полимеризиране на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид. Завършеният продукт може да има различна вискозност.

Хидрогелът има емпиричната формула  $[C_3H_5NO]_x[C_7H_{10}N_2O_2]_y$  и структурната формула, показана на Фигура 1.



Фигура 1

Хидрогелът обикновено съдържа приблизително 95% вода. Концентрацията на мономерите акриламид и N,N'-метилен-бис-акриламид е по-малка от 10 ppm и е адекватна за желаната стабилност на крайния продукт, като често е по-малка от 5 ppm.

Завършеният продукт трябва да е съобразен по отношение на рН, липсата на тежки метали, рефракционния индекс, стабилността, липсата на пирогени и трябва да бъде стерилен, практически инертен и да е по същество свободен от мономери.

### Получаване 1.1

Синтетичното получаване включва следните операции:

1. Изготвени са две смеси, A1 и A2. A1 съдържа вода, акриламид, N,N'-метилен-бис-акриламид, N,N,N',N'-тетраметилен-етилен-диамин (TEMED). A2 съдържа вода и амониев персулфат;
2. Двете смеси се комбинират в следното съотношение: 1990 мл от A1 и 10 мл от A2, и се държат при 45°C, като се обезгазят с азот за 20 секунди;
3. Реакционната смес се отлива в няколко 100 мл-ови мензури;
4. Остава се да се извърши полимеризация за 0.5 до 1.5 часа;
5. Гелът се отлива във форма;
6. Остатъчните мономери се екстрахират и се изравнява във WFI вода за 92 часа, сменяйки водата няколко пъти, обикновено 8 пъти за 92 часа;
7. Пречистените гелове се хомогенизират чрез смилане с вертикално осцилираща решетка;
8. Спринцовката се напълва с хомогенизирания гел-материал;
9. Спринцовката се автоклавира.

Обичайният метод за изготвяне на хидрогела може да бъде обобщен като:

### Получаване 1.2

*Обобщение на процеса:* Гелът се получава чрез смесване на воден мономерен разтвор на акриламид (AM) и N,N'-метилен-бис-акриламид (BISAM) като омрежващо средство, с N,N,N',N'-тетраметилен-етилен-диамин (TEMED) като ко-инициатор и амониев персулфат (APS) като радикалов инициатор (редокс-система). При обезгазване на разтвора

с азот започва полимеризация. След окончателната полимеризация гелът се прехвърля в промивен резервоар с вана с мрежа, върху която се поставя гелът. Набъбналият гел се вкарва и евакуира в пълнително устройство, което доставя гела в спринцовка, която се автоклавира.

Изготвени са две алтернативни форми – с ниска и висока вискозност. Двете форми имат съдържание на твърдо вещество по-малко от 3.5% и комплексна вискозност в областта от 2 до 50 Pa s, обикновено между 3 и 20 Pa s.

Таблица 1

Химическа съставка	Ниска вискозност	Висока вискозност
Акриламид	502 гр	547 гр
N,N'-метилен-бис-акриламид	2.2 гр	4.6 гр
TEMED	3.0 гр	2.6 гр
APS	5.4 гр	5.0 гр
Непирогенна вода	До 10 литра	До 10 литра

Горепосочените състави са обичайните за хидрогела и могат да бъдат нагласявани в рамките на определени стойности.

### Получаване 1.3

#### *Полиакриламидни форми от поточен процес на омрежване*

Особено интересен метод за получаване на хидрогелове от изобретението включва поточния процес на омрежване. Два отделни и евентуално обезгазени потока, единият от които е предварителна смес на акриламид, бис-метилен-акриламид (омрежител) и TEMED, а другият е разтвор на AMPS-инициатора, се напмпват в статичен миксер за смесване, химично инициране и последваща екструзия при изтичане надолу в тръбен реактор, направен от тефлон или стомана, в

който се извършва полимеризацията. Промиването на гела се опростява от голямата повърхност на гела от реактора.

Чрез избиране на концентрациите на мономера, омрежителя и инициатора, и на техните относителни моларни съотношения, и чрез регулиране на скоростта на двата потока и на полимеризационните температури е възможно да се произведат гелове, които варират в степенна на омрежване и на твърдото съдържание.

#### Получаване 1.4

Реагентите са комбинирани в съотношението, посочено в Таблици 2, 3 и 4, и са промити съгласно Таблиците (със свободна от пироцени вода, ако не е посочено другояче) до получаване на състави с ниска, средна и голяма вискозност. Изготвени са хидрогелове със съдържания на твърдо вещество между 0.5 и 25% полиакриламид.

Таблица 2: Параметри на процеса и качества на получения гел:

#### СЪСТАВИ С НИСКА ВИСКОЗНОСТ

	lv1	lv2	lv3	lv4	lv5	lv6	lv7 <sup>d</sup>	lv8 <sup>e</sup>
Промивно време (часове)	a)	19.5	73.75	92	94.3	72.8	93.6	93.9
Сухо вещество <sup>1</sup> (%)	2.55	2.08 2.36	2.63 2.58 2.09	2.87 2.67	2.89 2.82	3.15 2.90	3.68 3.57	3.17 3.52
Моларно съотношение AM:BISAM	b)	976	700	488	366	3239	488	488
Моларно съотношение AM+BISAM:TEMED	252	252	253	251	252	249	252	252

Моларно съотношение AM+BISAM:APS	298	299	298	298	298	299	298	298
Остатъчен мономер в ppm	c)	89	5	2.97	2	5	1.4	0.97
Еластичност G' в Pa	0.16	5.23	14.3 20.1	26.6	57.05	71.7	39.2	28.5
Вискозност в Pa s	.045	.088	2.35 3.30	4.37	9-1	11.5	6.29	4.55
Време за желиране (мин)	течност	Много вискозна течност	12	2	2	2	2.5	2.5

Таблица 2 (продължение)

	lv1	lv2	lv3	lv4	lv5
Промивно време (часове)	121	96.4			
Сухо вещество <sup>1</sup> (%)	2.18	(5.10) <sup>f</sup>	(10.2) <sup>f</sup>	(10.1) <sup>f</sup>	(20.2) <sup>f</sup>
Моларно съотношение AM:BISAM	701	701	488	488	488
Моларно съотношение AM+BISAM:TEMED	252	252	252	504	2016
Моларно съотношение AM+BISAM:APS	298	298	298	596	2385
Остатъчен мономер в ppm	0.97				
Еластичност G' в Pa	28.5	11.1	(911) <sup>g</sup>	(1240) <sup>g</sup>	(9460) <sup>g</sup>
Вискозност в Pa s	4.55	1.8	(145) <sup>g</sup>	(197) <sup>g</sup>	(1505) <sup>g</sup>
Време за желиране (мин)		3.17	0.00	1.21	3.5 <sup>h</sup>

[lv = ниска вискозност]

a) материалът е течен, така че промиването е разреждане

b) безкрайно

c) тъй като промиването не е било екстракция, а разреждане, остатъчният мономер е бил само намален от разреждащия фактор (508 ppm до 254 ppm)

- d) отливане и промиване с 0.9% воден разтвор на NaCl
- e) отливане с вода; промиване с 0.9% воден разтвор на NaCl
- f) стойности преди промиването – промиването обикновено намалява стойността с 35-55%
- g) стойности преди промиването – промиването обикновено намалява стойността с 20-40%
- h) високо чувствителен към неравности
- i) вариациите в стойностите може да се поради техниките за извършване на измерването или поради местоположението на партидата, от която е взета пробата

**Таблица 3: Параметри на процеса и качества на гела: състави със средна вискозност**

	mv1	mv2	mv3	mv4	mv5
Промивно време (часове)	97	211.5	96	94.8	90.3
Сухо вещество <sup>1</sup> (%)	3.14	2.49	3.25	3.29	3.22
Моларно съотношение AM:BISAM	310	310	290	289	289
Моларно съотношение AM+BISAM:TEMED	252	252	252	251	252
Моларно съотношение AM+BISAM:APS	299	299	299	299	299
Остатъчен мономер в ppm	1.6		1.5		
Еластичност G' в Pa	108.5		129	133.5	
Вискозност в Pa s	17.4		20.6	21.30	
Време за желеване (мин)	2.5	2.5	2.18		

[mv] = средна вискозност

**Таблица 4: Параметри на процеса и качества на гела: състави с в  
голяма вискозност**

	hv1	hv2	hv3	hv4	hv5
Промивно време (часове)	119.5	516	122	95.5	116.7
Сухо вещество <sup>1</sup> (%)	3.47	2.5	3.56	3.83	3.42
Моларно съотношение AM:BISAM	260	260	260	260	260
Моларно съотношение AM+BISAM:TEMED	315	315	604	313	314
Моларно съотношение AM+BISAM:APS	376	376	755	375	376
Остатъчен мономер в ppm	0.2				
Еластичност G' в Pa	343	274		314.5	
Вискозност в Pa s	54.7	43.65		50.1	
Време за желиране (мин)	2.18	2.18	7.5		

[hv] = голяма вискозност

### Пример 2

#### Анализ на хидрогела

#### Характеристики на гела

Промитите хидрогелове имат характерни качества, посочени по-долу.

Таблица 5

Качество	Версия с ниска вискозност	Версия с висока вискозност
Плътност на омреждане	0.25%	0.40%
Степен на набъбване	80-120%	50-70
Модул на реологична еластичност, G'	10-80 Pa	250-700 Pa
Реологична комплексна вискозност, $\eta^*$	2-10 Pas	50-90 Pas
Сухо вещество	1.6-3%	3-5%
Рефракционен индекс	1.335-1.338	1.338-1.340

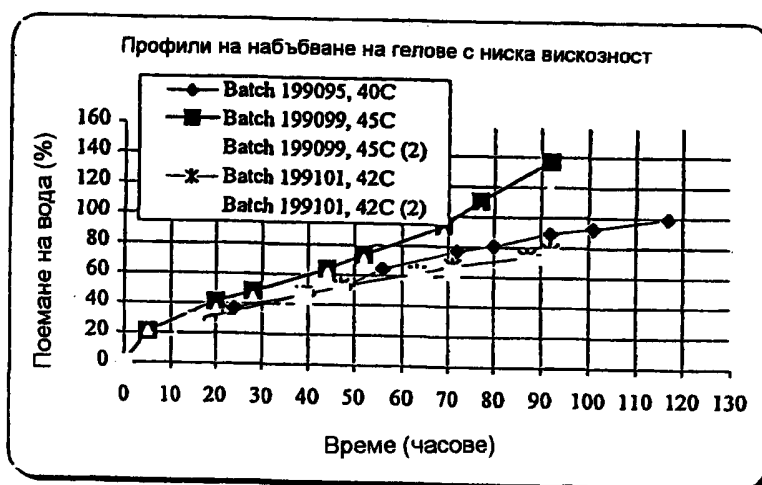


### Пример 3

Набъбването настъпва по време на промивната процедура и обикновено показва профил на набъбване, както е показан по-долу на Фигури 2 и 3.



Фигура 2



Фигура 3

### Пример 4

*Метод за приложение при рефлукс-езофагит*

Лечение чрез инжектиране

Полиакриламидният хидрогел (съдържание на твърдо вещество 2.5% и приблизително 97.5% свободна от пирогени вода) се инжектира

под мукозната мембрана на трахеята или съединителния проводен път от стомаха, за да се увеличи плътността в този път. Това се извършва при кратка процедура, имаща малко усложнения.

### **Пример 5**

#### *Метод за приложение при оформяне на тяло*

##### Лечение чрез инжектиране

- а) Инжектирането на гела може да бъде извършено под локална анестезия
- б) Процедурата трябва да бъде извършена при стерилни условия. Не трябва да се инжектират лекарствени средства в гела.
- в) Гелът е предварително напълнен в стерилни спринцовки от 1 мл с luer-механизъм и следва да бъде инжектиран подкожно с тънка игла, например 27 G. иглите трябва да са CE-маркирани.
- г) Инжектира се необходимото количество от гела подкожно по ретрограден начин чрез инжектиране на гела при изваждане на иглата. Маркировката за документацията на пациента е част от опаковката, като тя се отстранява и трябва да бъде прикрепена към документацията на пациента, за да се осигури, че продуктът може да бъде проследен.
- д) След като е извършено инжектирането, може да бъде извършено леко манипулиране за да се получи равномерно или желаното разпределение на гела. Инжектираният гел ще се оформи като стабилна, мека част от съединителната тъкан и ще придаде дълготраен козметично задоволителен вид.
- е) Може да се извършат още инжекционни сесии, за да се постигне желаният ефект.

### Лечение чрез имплантиране

Гелът, евентуално запечатан в обвивка на силиконова основа, се поставя подкожно в меката тъкан на пациента.

### **Пример 6**

*Метод за приложение при рефлукс-езофагит*

### Лечение чрез инжектиране

Полиакриламидният хидрогел (съдържание на твърдо вещество 2.5% и приблизително 97.5% свободна от пирогени вода) се инжектира под мукозната мембрана на проводния път между хранопровода и стомаха, за да се подсили сфинктера, както и за да се осигури увеличена плътност в този път. Това се извършва при кратка процедура, имаща малко усложнения.

### **Пример 7**

*Метод за приложение при оформяне на тяло*

### Лечение чрез инжектиране

- а) Инжектирането на гела може да бъде извършено под локална анестезия
- б) Процедурата трябва да бъде извършена при стерилни условия. Не трябва да се инжектират лекарствени средства в гела.
- в) Гелът е предварително напълнен в стерилни спринцовки от 1 мл с luer-механизъм и следва да бъде инжектиран подкожно с тънка по диаметър игла, например 27 G. Иглите трябва да са CE-маркирани.
- г) Инжектира се необходимото количество от гела подкожно по ретрограден начин чрез инжектиране на гела при изваждане на иглата. Маркировката за документацията на пациента е част от опаковката,

като тя се отстранява и трябва да бъде прикрепена към документацията на пациента, за да се осигури, че продуктът може да бъде проследен.

д) След като е извършено инжектирането, може да бъде извършено леко манипулиране, за да се получи равномерно или желаното разпределение на гела. Инжектираният гел ще се оформи като стабилна, мека част от съединителната тъкан и ще придаде дълготраен козметично задоволителен вид.

е) Може да се извършат още инжекционни сесии, за да се постигне желаният ефект.

#### Лечение чрез имплантиране

Гелът, евентуално запечатан в обвивка на силиконова основа, се поставя подкожно в меката тъкан на пациента.

#### **Пример 8**

##### *Метод за приложение при изпълване на мека тъкан*

а) Инжектирането на гела може да бъде извършено под местна анестезия, но за корекция на бръчки и гънки не се изисква задължително местна анестезия. За увеличаване на устни се препоръчва анестезия чрез нервна блокада.

б) процедурата може да бъде извършена при стерилни условия. Не трябва да се инжектират лекарствени средства в гела.

в) Гелът е предварително напълнен в стерилни спринцовки от 1 мл с lueг-механизъм и следва да бъде инжектиран подкожно с тънка по диаметър игла, например 27 G. Иглите трябва да са CE-маркирани.

г) Инжектира се необходимото количество от гела подкожно по ретрограден начин чрез инжектиране на гела при изваждане на иглата. Маркировката за документацията на пациента е част от опаковката, като тя се отстранява и трябва да бъде прикрепена към документацията на пациента, за да се осигури, че продуктът може да бъде проследен.

д) След като е извършено инжектирането, може да бъде извършено леко манипулиране, за да се получи равномерно или желаното разпределение на гела. Инжектираният гел ще се оформи като стабилна, мека част от съединителната тъкан и ще придаде дълготраен козметично задоволителен вид.

е) Може да се извършат още инжекционни сесии, за да се постигне желаният ефект.

#### Постоперативни процедури

Ако се появи оток, локално може да се поставят пакетчета с лед. Трябва да се преценява излагането на директна слънчева светлина или екстремн студ или горещина до изчезването на началното подуване и зачервяване.

#### Нежелани прояви/странични ефекти

Не е рядко пациентите да имат известна болка в първите 2-3 дни постоперативно. При някои пациенти се наблюдава лекостепенен оток по време на първите 2-3 дни след инжектирането.

Правилната техника на инжектиране е основна за крайния резултат от лечението и трябва да бъде извършвана от оторизиран персонал.

Гелът е стерилизиран (на влажна топлина или в автоклав). Ако опаковката се повреди или отвори, без да се използва, стерилността може да бъде компрометирана и съдържанието трябва да бъде изхвърлено. Не се препоръчва повторна стерилизация.

### **Пример 9**

#### *Клиничен опит с изпълване на мека тъкан*

1) Приблизително 900 пациенти са били подложени на лицеви корекции с гела. Общите козметични резултати са били отлични и честотата на странични прояви е била 0.02% (Kovanskaya V.A.; Scientific conference, 13-16 October 2000).

2) Общо 150 възрастни са прекарвали корекция на контурни деформитети по лицето, като са били третирани с инжектируем гел. Количеството инжектиран гел е било от 0.2 до 11 мл.

Визити по разписание са правени в деня на скрининга (3 дни преди ден 0), на ден 0 (първата инжекция), на ден 7, ден 28, месец 3, месец 6 и визита в края на проучването на месец 12, като са били подложени на физикален преглед и е извършено тестване на жизнените показатели, тест за бременност, анализ на серум и кръв, хематологичен тест, имунологичен тест, анализ на урина, анализ на съпътстващо лечение, странични ефекти и прояви, анализ на козметичния резултат от пациента и хирурга, както и попълване на въпросник съгласно схемата в Таблица 6.

### Резултати

Общата оценка на резултата от хирургичната намеса, както от пациентите, така и от хирурга, е била от много добра до добра. В някои

случаи пациентите са желали да продължат лечението и са получили още инжекции. Няколко хирурзи са отбелязали спонтанно във въпросника, че пациентите са щастливи от резултата и че гелът е бил лесно приложим.

Гелът е бил много добре поносим. Само малко странични ефекти са били отбелязани, като Страничните Прояви оток и възпаление са били съобщавани от пациента. Страничните Прояви са изчезнали спонтанно след няколко дни.

Таблица 6

	Скрининг (поне 3 дни)	Ден 0 (лицева корекция)		Ден 7 ± 1 ден	Ден 28 ± 2 дни	Месец 3 ± 7 дни	Месец 6 ± 7 дни	Месец 12 ± 7 дни
		Пре- опер	Пост- опер.					
Информация/ информирано съгласие	X							
Физикален преглед		X						X
Жизнени показатели		X		X	X	X	X	X
Тест за бременност		X						
Анализ на серум и кръв	Изследва не	X					X	X
хематология	Изследва не	X					X	X
Имунология	Изследва не	X					X	X
Уринен анализ		X					X	X
Съпътстващо лечение		X	X	X	X	X	X	X
Странични ефекти и прояви		X		X	X	X	X	X
Въпросник (оплаквания)		X		X	X	X	X	X
Козметичен резултат								
Пациент					X	X	X	X
Хирург					X	X	X	X

**Пример 10**

*Метод за приложение и клинични резултати при лечение на незадръжка*

Лечение чрез инжекция

Полиакриламидният хидрогел (съдържание на твърдо вещество 2.5% и приблизително 97.5% свободна от пирогени вода) се инжектира под мукозната мембрана на уретрата, за да осигури увеличена плътност на уретрата, като се извършва по време на кратка процедура с малко усложнения.

Медицинската процедура включва инжекция на полиакриламиден хидрогел под мукозната мембрана на уретрата на жени, страдащи от незадръжка. Инжектирането е през външната повърхност на уретрата и по посока на субмукозната мембрана. 3 мл се инжектират в три места на отлагане по дължината на една надлъжна позиция на уретрата. Отлаганията се извършват 0.5 см дистално от шийката на мехура.

Инжекциите се извършват под местна анестезия, позволяваща след това мехурът да бъде напълнен и пациентът да кашля, за да се оцени незабавно, дали е постигната достатъчно уплътняване за лечение на незадръжката на урина. При липса на ефект инжекцията може да бъде повторена, което е често при лечението с инжектиране.

Преглед на жената е установил, че лечението чрез инжектиране е подходящо съгласно стандартите и режимите на Отделението по Гинекология и Акушерство на Копенхагенската болница Amstsygehus (County Hospital) в Glostrup. Резултатите и всички усложнения са били мониторираны при контролните прегледи на всеки три месеца в продължение на една година след лечението.



## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела,  
като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор;  
като посоченият хидрогел е биосъвместим и  
посоченото комбиниране е в моларно съотношение 150:1 до 1000:1
2. Хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, омержен с метилен-бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор.
3. Хидрогел за приложение като инжектируема или имплантируема ендопротеза, като посоченият хидрогел съдържа I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, омержен с метилен бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор.
4. Хидрогел съгласно претенция 1, съдържащ освен това поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор.
5. Хидрогел съгласно претенция 1 до 3, съдържащ поне 0.5%, като например 1%, предпочитано поне 1.5% полиакриламид, например поне 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

6. Хидрогел съгласно всяка от претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че има комплексна вискозност не по-малка от 2 Pas, като например не по-малка от 3, 4 или 5 Pas.
7. Хидрогел съгласно всяка от претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че има комплексна вискозност от около 2 до 90 Pas, като например 5 до 80 Pas, предпочитано от около 6 до 76 Pas, като например около 6 до 60, 6 до 40, 6 до 20 и 6 до 15 Pas.
8. Хидрогел съгласно всяка от претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че има модул на еластичност не по-малък от 10 Pa, като например не по-малък от 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 Pa, например не по-малък от 38 Pa.
9. Хидрогел съгласно всяка от претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че има модул на еластичност от около 10 до 700 Pa, като например около 35 до 480 Pa.
10. Хидрогел съгласно всяка от претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че омреженият полиакриламид е до такава степен, че има ефективна плътност на омрежаване от 250:1 до 500:1.
11. Хидрогел съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че моларното съотношение е от 175:1 до 800:1, като например от 225:1 до 600:1, предпочитано от 250:1 до 550:1, най-предпочитано от 250:1 до 500:1.
12. Хидрогел съгласно претенция 3, като имплантируемата ендопротеза евентуално съдържа и обвивка на силиконова основа, поместваща хидрогела.

13. Имплантируема или инжектируема ендопротеза, съдържаща хидрогел съгласно определението във всяка от претенции 1 до 2.

14. Ендопротеза, съгласно претенция 13, съдържаща и обвивка на силиконова основа, поместваща хидрогела.

15. Приложение на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, омержен с метилен-бис-акриламид, и II) поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор, за получаване на ендопротеза за козметична хирургия, реконструктивна хирургия и терапия.

16. Приложение съгласно претенция 15, при което ендопротезата е за целите на мамопластичното увеличаване или реконструкция, за лечение на рефлукс-езофагит, оформяне на тяло и увеличаване на penis.

17. Приложение съгласно претенция 15, при което ендопротезата е инжектируема.

18. Приложение съгласно претенция 16, при което ендопротезата за мамопластична реконструкция е имплантируема и съдържа, освен това, обвивка на силиконова основа, поместваща хидрогела.

19. Приложение на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за получаване на ендопротеза за мамопластично увеличаване или реконструкция.

20. Приложение съгласно претенция 19, при което ендопротезата е имплантируема и евентуално допълнително съдържа обвивка на силиконова основа, поместваща хидрогела.

21. Приложение на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) поне 95% свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изработване на ендопротеза за увеличаване на penis.

22. Приложение на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изработване на имплантируема ендопротеза за увеличаване на penis.

23. Приложение съгласно претенция 22, при което хидрогелът има комплексна вискозност от поне 10 Pa s, като например 15 Pa s, предпочитано поне 20 Pa s, по-предпочитано поне 30 Pa s, най-предпочитано поне 40 Pa s.

24. Приложение съгласно претенция 21, при което ендопротезата е инжектируема.

25. Приложение на хидрогел, съдържащ I) повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изработване на имплантируема ендопротеза за оформяне на тяло.

26. Приложение на хидрогел, съдържащ I) повече от 6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от

пирогени вода или солев разтвор, за изработване на ендопротеза за лечение на рефлукс-езофагит.

27. Приложение на хидрогел, съдържащ I) по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор, за изработване на имплантируема ендопротеза за лечение на рефлукс-езофагит.

28. Приложение съгласно всяка от претенции 16-17, при което получаването на ендопротезата евентуално включва и поставяне на хидрогела в обвивка на силиконова основа.

29. Метод за получаване на хидрогел, включващ етапите на комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода, така че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

30. Метод съгласно претенция 29, при който хидрогелът съдържа поне 1.5% полиакриламид, като например 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

31. Метод съгласно претенция 29, при който промивният етап включва набъбване на продукта от етапа на радикалова инициация до достигане на комплексна вискозност от около 6 до 100 Pa s.

32. Метод съгласно претенция 29, при който промивният етап включва набъбване на продукта от етапа на радикалова инициация до достигане на модул на еластичност от около 10 до 700 Pa, например от около 35 до 480 Pa.

33. Метод съгласно претенция 29, при който промивният етап включва набъбване на продукта за 50 до 250 часа, по-често за 70 до 200 часа.

34. Метод съгласно претенция 29, при който комбинирането е в съотношение на акриламида и метилен-бис-акриламида от около 150:1 до 1000:1.

35. Метод съгласно претенция 34, при който съотношението на акриламида към метилен-бис-акриламида е от около 175:1 до 800:1, като например 225:1 до 600:1, предпочитано около 250:1 до 550:1, най-предпочитано около 250:1 до 500:1.

36. Метод за лечение на козметичен или функционален дефект с инжектируема или имплантируема биосъвместима ендопротеза, включващ

а) получаване на полиакриламиден хидрогел, като посоченият полиакриламиден хидрогел съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид, омрежен при използване на метилен-бис-акриламид,

б) инжектиране или имплантиране на достатъчно количество от посочения хидрогел в област на тялото, засегната от козметичен или функционален дефект.

37. Метод за лечение съгласно претенция 36, при който полиакриламидният хидрогел съдържа поне 0.5% тегловни полиакриламид спрямо общата маса на хидрогела, като например поне 1%, например поне 1.5%, например поне 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общата маса на хидрогела.

38. Метод съгласно претенция 36, при който получаването на хидрогела е съгласно метода, дефиниран във всяка от претенциите 29 до 35.

39. Метод съгласно претенция 36, при който ендопротезата е за мамопластична реконструкция или увеличаване, за лечение на рефлукс-езофагит, оформяне на тялото и увеличаване на пенис.

40. Метод съгласно претенция 39, при който ендопротезата за мамопластична реконструкция или увеличаване е инжектируема или имплантируема.

41. Метод съгласно претенция 39, при който хидрогелът съдържа по-малко от 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и при който ендопротезата за мамопластична реконструкция е имплантируема, като посочената ендопротеза евентуално съдържа и обвивка на силиконова основа.

42. Метод съгласно претенция 42, при който хидрогелът съдържа поне 1% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

43. Метод за козметична промяна на гърда при бозайник или извършване на частична или пълна мамопластична реконструкция при жена, включващ имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел; като посоченият хидрогел съдържа повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, и II) поне 75% свободна от пирогени вода или солев разтвор.

44. Метод за увеличаване на големината на penis, включващ приложение на полиакриламиден хидрогел, при който хидрогелът съдържа по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

45. Метод за увеличаване големината на penis, включващ имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, при който хидрогелът съдържа повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор.

46. Метод за козметична промяна на тялото при бозайник (оформяне на тяло), включващ имплантиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, при който хидрогелът съдържа повече от 9.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела и II) свободна от пирогени вода или солев разтвор.

47. Метод за лечение на (рефлукс)езофагит, включващ имплантиране или инжектиране на ендопротеза от полиакриламиден хидрогел, при който хидрогелът съдържа повече от 6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

48. Хидрогел за приложение в лечението или предотвратяването на артрит, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова инициация; и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор.



49. Хидрогел за приложение като мекотъкнна изпълваща протеза, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид; чрез радикалова инициация; и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор така, че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

50. Биостабилен хидрогел за приложение в лечението или предотвратяването на незадръжка и везико-уретерален рефлукс, като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид в такива количества, че да се получи около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела; чрез радикалова инициация; и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор.

51. Приложение на хидрогел, съдържащ около 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изработване на ендопротеза за облекчаване или предотвратяване на симптоми, свързани с артрит.

52. Приложение на хидрогел, съдържащ по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изработване на ендопротеза за мекотъкнно изпълване.

53. Приложение на хидрогел, съдържащ 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, за изработване на ендопротеза за лечение или предотвратяване на незадръжка или везико-уретерален рефлукс, включващо приложение на посочения хидрогел при бозайник.

54. Метод за лечение или предотвратяване на приложение на хидрогел при бозайник, като посъдържа 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо хидрогела.

55. Протезно устройство за увеличаване на проводни пътища, избрани от групата, включваща у или правото черво; и уретера, за лечение на незад анална незадръжка и везико-уретерален рефлукс, съпри което устройството е инжектируемо и съ съдържащ I) 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо хидрогела и II) свободна от пирогени вода или сол

56. Протезно устройство за лечение на артрит; устройството съдържа 0.5 до 25% тегловни полиакриламид общото тегло на хидрогела, като посоченото устройство се вътреставната кухина на дадена става.

57. Протезно устройство за увеличаване или заместване вътреставната кухина на става, като посоченото устройство съдържа 0.5 до 25% тегловни полиакриламид спрямо хидрогела.

58. Метод за изпълване на мека тъкан, включва вътреставна ендопротеза, при който ендопротезата съдържа хидрогел по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо хидрогела.

59. Протезно устройство за увеличаване на мека тъкан, като посоченото устройство е инжектируемо и съдържа полиакриламиден хидрогел,

като посоченият хидрогел се получава чрез комбиниране на акриламид и метилен-бис-акриламид, радикалова инициация и промиване със свободна от пирогени вода или солев разтвор,

така че да се получи по-малко от 3.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

60. Протезно устройство съгласно претенция 59, в което хидрогелът съдържа поне 0.5% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела, предпочитано поне 1% тегловни полиакриламид, по-предпочитано поне 1.5% полиакриламид, като например 1.6% тегловни полиакриламид спрямо общото тегло на хидрогела.

61. Протезно устройство съгласно всяка от претенции 55, 59 и 60, съдържащо допълнително клетки, като например стволови клетки, за клетъчно присаждане в околната тъкан.