



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C (15) Patentti myöntöby
Patentn. beviljande by
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61L 31/00, 15/28

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	863385
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	21.08.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	21.08.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.02.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.12.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
22.08.85 US 768280 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Johnson & Johnson Products, Inc., 501 George Street, New Brunswick, N.J. 08903, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Linsky, Cary Bruce, 25 Beacon Hill Drive, East Brunswick, N.J. 08816, USA, (US)
2. Cunningham, Timothy Joseph, Box 374, Cherryville Hollow Road, Flemington, N.J. 08822, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden muodostumista estävä sulkuspär, som förhindrar uppkomsten av efteroperativa adhesjoner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

SE C 411299 (A 61L 15/01),
Larsson, Acta Chir Scand 144:375-378, 1978

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee absorboituvaa kangasta, joka tehokkaasti vähentää leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden esiintymistä käytettynä fysikaalisena sulkuna leikkauskohdassa ja joka on hapetetusta regeneroidusta selluloosasta tai muusta biologisesti resorboituvasta materiaalista valmistettu loimineuloskangas. Sulkukankaalle on erityisesti tunnusomaista tiheys 8-15 mg/cm² ja sellainen huokoisuus, että aukkojen osuus pinta-alasta on 12-20 %.

Uppfinningen avser ett absorberande tyg, vilket effektivt reducerar omfattningen av efteroperativa adhesjoner då det används som fysikalisk spärr på operationsplatsen, och vilket består av en kettenvara av oxiderad, regenererad cellulosa eller något annat bioresorberbart material. Spärtyget karakteriseras speciellt av att det har en täthet av 8-15 mg/cm² och sådan porositet, att öppningarnas andel av ytarean utgör 12-20 %.

Leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden muodostumista estävä sulku

5 Keksintö koskee leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden muodostumista estävää sulkua, joka on biologisesti resorboituvasta materiaalista valmistettu mukautuva kangas, joka on tarkoitettu käytettäväksi leikkausten jälkeisten vatsaontelon sisäisten kiinnikkeiden estämiseen.

10 Leikkausten jälkeiset vatsakalvon sisäiset ja lantion alueen kiinnikkeet ovat suuri ongelma vatsaleikkauksista toipuissa potilaissa. Kun vatsaontelon elimet ja kudokset joutuvat kirurgisen avaamisen tai kaapimisen kohteiksi, toimenpiteen kohteena olleiden alueiden ja viereisen kudoksen välille on taipumus muodostua kiinnikkeitä.

15 Suolistokirurgian ollessa kyseessä on kiinnikkeiden raportoitu aiheuttavan noin neljä kertaa niin paljon suolitukoksia kuin kuroutuneiden tyrien. Lantioalueen kiinnikkeiden leikkausten jälkeisen muodostumisen tai uudelleenmuodostumisen on raportoitu olevan tärkeänä syynä hoidelmättömyyskirurgian suhteellisen heikkoihin tuloksiin.

20 On ehdotettu erilaisia menetelmiä vatsaontelon kiinnikkeiden muodostumisen vähentämiseksi kirurgisten toimenpiteiden jälkeen, mutta tulokset eivät ole olleet täysin suotuisia. Eräässä menetelmässä levitetään kemiallisia käsittelyaineita avaus- tai kaapimiskohtaan, jotta estettäisiin fysiologinen reaktio, joka aiheuttaa kiinnikemassan muodostavan sidekudoksen muodostumisen. Tähän aineryhmään kuuluvat entsyymit, kuten fibrinolysiini ja papaasi, polyfloretiinifosfaatti, oksifenbutatsoni, fenyylibutatsonin ja prednisolonin seos, polyvinyylipyrrolidoni ja dekstraani.

30 Toinen lähestymistapa kiinnikkeiden muodostumisen estämiseksi on fysikaalisen esteen muodostavan materiaalin sijoittaminen leikkauksen kohdan ja viereisen kudoksen väliin kohtiin, joissa kiinnikkeitä todennäköisimmin esiintyy.

Tähän ryhmään kuuluvat silikonilevyt, kuten Silastic*, lääkelaatua oleva silikonielastomeeri, jota myy Dow Corning, Gelfilm*, absorboituva gelatiinikalvo, jota m/y Upjohn, ja Surgicel*, hapetetusta regeneroidusta selluloosasta valmistettu neulottu kangas, jota myy Johnson & Johnson Products, Inc.

Aiemmin tunnetuilla materiaaleilla ja menetelmillä saadut tulokset ovat olleet eri tutkijoiden mukaan vaihtelevia. Hapetetun selluloosan ollessa kyseessä ovat Larssen [Acta Chir. Scand., 144 (1978) 375-378] ja Raftery [Br. J. Surg., 144 (1980) 57-58] raportoineet oikein hyviä tuloksia; negatiivisia tuloksia ovat saaneet Schroder [Acta Chir. Scand., 148 (1982) 595-596], Yemini [Int. J. Fertil., 29 (1984) 194-196] ja Soules [Am. J. Obstet. & Gyn., 143 (1982) 829-834]; ja sekalaisia tuloksia on saanut Nishimura [Jpn. J. Surg., 13 (1983) 159-163].

Tämä keksintö koskee sulkutyypistä materiaalia leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden estämiseksi, joka materiaali on hapetetusta regeneroidusta selluloosasta (ORC) valmistettu kangas, jolla on erityisesti tähän tarkoitukseen suunniteltu ainutlaatuinen rakenne. Nykyiset ORC-kankaat on tarkoitettu pääasiassa käytettäväksi absorboituvina verenvuotoa tyrehtyttävänä materiaaleina, ja ne toimivat hyvin tässä suhteessa. On todettu, että kankaan rakenne vaikuttaa haitallisesti ORC:n kykyyn estää vatsaontelon sisäisiä kiinnikkeitä eivätkä verenvuodon tyrehtyttämiseen tarkoitettut kankaat ole parhaita mahdollisia käytettäväksi kiinnikkeiden estomateriaaleina.

Siten tämän keksinnön päämääränä on saada aikaan parannettu kiinnikesulkumateriaali, jonka avulla aiemmin esiintyneet ongelmat vältetään. Tähän päämäärään päästään keksinnön mukaisella kiinnikesulkukankaalle, jolle on tunnusomaista, että mainitun kankaan tiheys on 8,0-15 mg/cm² ja huokoisuus sellainen, että aukkojen osuus pinta-alasta on 12-20 %, ja että kankaan materiaali on hapetettu regeneroitu selluloosa tai proteiinikuitu.

Tämän keksinnön nämä ja muut päämäärät käyvät ilmi seuraavista kuvauksesta ja patenttivaatimuksista.

Tämä keksintö koskee hapetetusta regeneroidusta selluloosasta valmistetusta kankaasta koostuvaa kiinnikkeiden muodostusta estävää sulkua, jolle on tunnusmerkkillistä se, että sen huokoisuusaukko pinta-alalla määriteltynä on 12-20 % ja tiheys noin 8-15 mg/cm². Tyypillinen kangas valmistetaan 18-filamenttisesta 60 denierin kiiltävästä raionlangasta, joka neulotaan 32 numeroin 2-tankoisella loimineulekoneella. Kudottu kangas hapetetaan tavanomaisin menetelmin, joita kuvataan esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 3 364 200, jonka sisältö mainitaan tässä erityisesti viitteenä.

Rakenteeltaan tämän keksinnön mukaiset ORC-kankaat ovat osoittautuneet erinomaisen hyvin toimiviksi leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden muodostumistiheyden vähentämisessä verrattuina tähän asti saatavana olleisiin ORC-kankaisiin.

Tämän keksinnön mukaiset parannetut kiinnikkeiden muodostumista estävät kankaat ovat edullisesti loimineulostrikookankaita, joille on tunnusmerkkillistä niiden neulosrakenne ja sen tuloksena oleva kankaan tiheys ja huokoisuus. Seuraavissa esimerkeissä kangas valmistettiin jatkuvafilamenttisesta 18 filamentista koostuvasta 60 denierin kiiltävästä raionlangasta numeron 32 loimineulekoneella. Huokoisuus määritettiin visuaalisesti avoimen alueen prosenttiosuutena käyttämällä valomikroskooppia yhdessä kuva-analysaattorin kanssa.

Keksinnön mukaisten erilaisten sulkukankaiden teho verrattuna kaupan olevaan verenvuotoa tyrehdyttävään absorboituvaan ORC-materiaaliin (Surgicel*) määritettiin kohdunsarvimallilla käyttämällä valkeita New Zealand-naaraskaniineja, jotka painoivat 2,0-3,5 kg. Kahden viikon sopeuttamisen jälkeen eläimiä pidettiin paastolla yön yli ennen leikkausta. Käyttämällä steriiliä leikkaustek-

niikkaa eläimet nukutettiin ja vatsat avattiin alempaa keskiviivaa pitkin. Kohdun sarvet identifioitiin ja kummankin sarven herakalvopinnat kaavittiin leikkausveitsellä 5 cm:n matkalta alkaen 1 cm:n päästä haarautumakohdasta.

5 Kudoksia kaavittiin, kunnes ilmeni pistemäistä verenvuotoa ja verentungosta verisuonissa.

Sulkukangaspala (3,5 x 7,6 cm) asetettiin kummankin kohdunsarven ympärille sillä tavalla, että se peitti kaavitun täydellisesti, ja kostutettiin sitten steriilillä

10 fysiologisella suolaliuoksella. Vertailueläimissä kaavitut alueet huuhdottiin fysiologisella suolaliuoksella, mutta jätettiin muuten käsittelemättä. Haava suljettiin ja eläinten annettiin toipua leikkauksesta.

Eläimet teurastettiin 14 vrk:n kuluttua ja niistä

15 tutkittiin kaavitun kohdunsarven kanssa kosketuksessa olevat kiinnikkeet. Kiinnikkeiden laajuus arvosteltiin seuraavalla numeroasteikolla:

- 0 - ei kiinnikkeitä
- 1,0 - kiinnikkeitä 25 %:ssa pinta-alasta
- 20 2,0 - kiinnikkeitä 50 %:ssa pinta-alasta
- 3,0 - kiinnikkeitä koko pinnan alueella.

Kiinnikkeiden vakavuus arvosteltiin seuraavalla numeroasteikolla:

- 0 - helposti erotettavissa
- 25 0,5 - vastustaa erottamista
- 1,0 - vaatii leikkaamista.

Kullekin kohdunsarvelle rekisteröitiin yhdistelmäarvosana, joka oli kiinnikkeiden laajuus- ja vakavuusarvosanojen summa ja jonka numeroarvo voi vaihdella alueella

30 0 - 4.

Kiinniketulokset, jotka saatiin eläinkokeissa jälle tutkittavalle kankaalle, joilla on kuvatut fysikaaliset ominaisuudet, ja kahdelle vertailukankaalle, olivat seuraavat:

	<u>Fysikaaliset ominaisuudet</u>	<u>Tutkittava kangas</u>				<u>Vertailunäytteet</u>	
		<u>T-1</u>	<u>T-2</u>	<u>T-3</u>	<u>T-4</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
	Tiheys (d), (mg/cm ²)	11,6	8,1	11,5	10,6	6,8	N/A
5	Huokoisuus (p), (%)	16,5	19,5	18,9	17,1	35,0	N/A
	Suhde p/d	1,4	2,4	1,6	1,6	5,1	N/A

	<u>Eläinkokeet</u>	<u>Tutkittava kangas</u>				<u>Vertailunäytteet</u>	
		<u>T-1</u>	<u>T-2</u>	<u>T-3</u>	<u>T-4</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
10		3	3	3	4	6,0	6,0
	Kiinnikearvosanat	2,5	1,0	1,5	1,5	3,0	2,0
		3,0	0	0	1,0	3,0	3,5
		0	0	1,0	0,25	4,0	1,0
15		0	1	0,5	0,5	4,0	2,0
		0	0	1,5	0,25	4,0	0
		0	0,5	0,5	0	4,0	2,0
					0,5	3,0	3,5
					0,5	3,0	3,5
20						2,0	4,0
						1,5	4,0
						2,5	4,0
						<u>3,0</u>	<u>4,0</u>
25	Keskimmääinen kiinnikearvosana	0,9	0,4	0,8	0,6	3,2	2,8

Vertailunäytteenä A käytettiin absorboituvaa verenvuotoa tyrehdyttävää Surgicel*-materiaalia, neulottua kangasta, joka oli valmistettu 150 denierin 90-filamenttisesti raionlangasta putkineulekoneella. Vertailunäyte B tarkoittaa eläimiä, joissa ei käytetty sulkukangasta.

Kuten edellä olevat kiinnikearvosanatulokset osoittavat, vertailunäytteen A, jossa käytettiin Surgicel*-kangasta, ja vertailunäytteen B, jossa ei käytetty mitään

fysikaalista estettä, välillä ei ollut merkitsevää eroa. Tämän vahvistaa useimpien tutkijoiden kirjallisuudessa raportoimat tulokset. Tämän keksinnön mukaiset tutkittavat kankaat ovat kuitenkin selvästi ja merkittävästi parempia kuin vertailunäytteet A ja B. Vaikka tutkittavilla kankailla yleensä oli yksi tai kaksi numeron 1,5 ylittävää arvosanaa, on tällainen vaihtelu normaalia tämän kaltaisessa testissä, jossa fysiologiset tekijät voivat vaihdella eläimestä toiseen, ja ainoastaan vähintään kuuteen yksittäiseen tulokseen perustuva keskimääräinen kiinnikearvosana on merkitsevä. Tutkittavien materiaalien ollessa kyseessä kaikkien keskimääräinen kiinnikearvosana oli alle 1,0, mikä osoittaa tätä materiaalia käytettäessä ilmenevien kiinnikkeiden sekä pinta-alan että vakavuuden merkittävä pienemistä.

Kankaan huokoisuus eli avoimen pinnan määrä ja kankaan tiheys näyttävät olevan ratkaisevia tekijöitä, jotka määräävät, mitkä ORC-kankaat estävät tai vähentävät tehokkaasti leikkausten jälkeistä kiinnikkeitä. Tiheyden (d) ja huokoisuuden (p) välinen suhde, joka ilmoitetaan numeerisena suhteena p/d , näyttää myös olevan eräs vaikuttava tekijä. Kolmella lisäkankaalla, jotka valmistettiin neulomalla samasta langasta kuin edellä trikoota, jonka huokoisuus ja/tai tiheys oli pienempi tai suurempi kuin keksinnön mukaisten kankaiden, saatiin merkitsevästi korkeampia kiinnikearvosanoja, kuten seuraavat tulokset osoittavat:

	<u>TC-1</u>	<u>TC-2</u>	<u>TC-8</u>
Tiheys (mg/cm^2)	17,9	14,6	8,7
Huokoisuus (%)	9,6	13,2	25,6
Suhde p/d	0,5	0,9	2,9
Keskimääräinen kiinnikearvosana	1,8	2,1	2,5

Haluamatta sitoutua mihinkään teoriaan uskotaan, että ORC-kangas estää kiinnikkeen muodostumista mekanis-

milla, jossa ORC-kankaan muuttuminen hyytelömäiseksi mas-
saksi tehokkaasti peittää ja suojaa vahingoittuneen
alueen. Kirjallisuudessa (Nishimura, supra) on kuitenkin
mainittu, että ORC tarjoaa tehokkaan pesäkkeen hyytymien
5 muodostumiselle ja että niissä kohdissa, joissa leikkauk-
sen jälkeinen ja sen aikainen vuoto tuottaa fibriinihiyyty-
miä ORC:hen, havaittiin tiiviitä kiinnikkeitä. Tämän ORC-
kangasrakenteen erityisfunktiona saattaa olla fibriinihiyy-
tymien muodostumisen vähentäminen tai hyytelömäisen peit-
teen muodostaminen, joka on vähemmän otollinen fibriini-
10 säikeiden kiinnittymiselle, ja tuloksena olevan kiinnik-
keiden muodostumisen vähenemisen aikaansaanti sitä kau-
tta.

Riippumatta mekanismista, jolla tämän keksinnön mu-
15 kaiset kankaat saavat aikaan erinomaisen tehonsa leikkaus-
ten jälkeisten kiinnikkeiden vähentämisessä, uskotaan ORC-
kankaiden tehokkaiden tiheys- ja huokoisuusarvojen olevan
seuraavilla alueilla:

Tiheys: 8,0-15 mg/cm², edullisesti 9,0-13 mg/cm²
20 Huokoisuus: avoimen pinnan osuus 12-20 %, edulli-
sesti 15-19 %

Huokoisuuden ja tiheyden numeerinen suhde: vähin-
tään 1,0.

Tämän keksinnön mukaiset kankaat ovat edullisesti
25 loimineulottuja, ei pelkästään tehokkaiden tiheys- ja huo-
koisuusarvojen aikaansaamiseksi, vaan myös kiinnikkeiden
muodostumista estäviltä kankailta toivottujen hyvien kä-
sittelyominaisuuksien saavuttamiseksi. Vaikka loimineulo-
tut kankaat selvästi tarjoavat halutun ominaisuuksien yh-
30 distelmän tehokkaan kiinnikkeitä estävän sulun kannalta,
voidaan käyttää rakenteeltaan muunlaisia vastaavia kankai-
ta, kuten kuitukangasmateriaaleja, ja ne kuuluvat keksin-
nön piiriin. Ratkaiseva käsittelyominaisuus on pehmeys ja
mukautuvuus, joka sallii tiheydeltään ja huokoisuudeltaan
35 sopivan kankaan asettumisen vahingoitetun kudoksen pinnan

mukaisesti. Tämän keksinnön mukaisen loimineulotun ORC-kankaan ollessa kyseessä uskotaan siten resorboitumisen aikana muodostuvan hyytelömäisen massan muodostavan vahingoittuneen pinnan kanssa läheisessä kosketuksessa olevan pääällysteen, joka tehokkaimmin estää kiinnikkeiden muodostumisen.

Vaikka esimerkeissä käytetyt kaikki kankaat neulottiin 60 denierin, 18 filamentin jatkuvafilamenttisesta kiiltävästä raionlangasta, on tämä ainoastaan loimineulomisen kannalta kätevä lanka, eikä tämä keksintö rajoitu siihen. Kuten alan ammattimiehelle lienee selvää, voitaisiin tuottaa suurin piirtein vastaavia kankaita, joilla voitaisiin odottaa saatavan suurin piirtein vastaavia tuloksia kiinnikkeiden estämisen suhteen, ainakin 40-80 denierin langoista, joissa on 10-25 yksittäistä filamenttia.

Tämän keksinnön mukaisia sulkukankaita voidaan lisäksi muodostaa muita biologisesti resorboituvista materiaaleista, joilla on samat fysikaaliset ominaisuudet ja samanlainen biologinen vaikutus kuin hapetetulla regeneroidulla selluloosalla, kuten esimerkiksi proteiinikuiduista, kuten algiinista tai kollageenista valmistetuilla kuiduilla. Myös muut variaatiot kankaan rakenteen tai koostumuksen suhteen, jotka eivät poikkea tämän keksinnön piiristä, lienevät ilmeistä alan ammattimiehille.

Patenttivaatimukset

1. Leikkausten jälkeisten kiinnikkeiden muodostumista estävä sulku, joka on biologisesti resorboituvasta materiaalista valmistettu mukautuva kangas, t u n n e t t u siitä, että mainitun kankaan tiheys on $8,0-15 \text{ mg/cm}^2$ ja huokoisuus sellainen, että aukkojen osuus pinta-alasta on 12-20 %, ja että kankaan materiaali on hapetettu regeneroitu selluloosa tai proteiinikuitu.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiinnikkeiden muodostumista estävä sulku, t u n n e t t u siitä, että kangas on rakenteeltaan neulos tai kuitukangas.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiinnikkeiden muodostumista estävä sulku, t u n n e t t u siitä, että kangas on rakenteeltaan loimineulos.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiinnikkeiden muodostumista estävä sulku, t u n n e t t u siitä, että kangas on trikooneuloskangas.

Patentkrav

- 5 1. Spärr, som förhindrar uppkomsten av efteroperativa adhesionser och som är ett anpassningsbart tyg framställt av ett bioresorberbart material, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda tygs täthet är 8,0-15 mg/cm² och porositet sådan, att öppningarnas andel av ytan utgör 12-20 %, och att tygets material är oxiderad, regenererad cellulosa eller proteinfiber.
- 10 2. Spärr, som förhindrar uppkomsten av adhesionser, enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att tyget till sin struktur är en stickning eller ett fibertyg.
- 15 3. Spärr, som förhindrar uppkomsten av adhesionser, enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att tyget till sin struktur är en kettenvara.
4. Spärr, som förhindrar uppkomsten av adhesionser, enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att tyget är ett trikåstickningstyg.