(19) DANMARK

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **169695 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3996/86

(22) Indleveringsdag: 21 aug 1986

(41) Alm. tilgængelig: 23 feb 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 16 jan 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 aug 1985 US 768280

(51) Int.Cl.6 A 61 L 31/00
A 61 F 13/00
A 61 L 15/16

(73) Patenthaver: *JOHNSON & JOHNSON PRODUCTS INC.; 501 George Street; New Brunswick; NJ 08903, US

(72) Opfinder: Cary Bruce *Linsky; US, Timothy Joseph *Cunningham; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

# (54) Post-operativ adhæsionsbarriere

(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1593513

(57) Sammendrag: 3996-86

Et absorberbart stof, der effektivt reducerer forekomsten af post-operative adhæsioner ved anvendelse som fysisk barriere på operationsstedet, er et kædestrikket stof af oxideret regeneret cellulose eller andet bioresorberbart materiale. Barrierestoffet er især karakteriseret ved at have en densitet på 8 til 15 mg/cm$^2$ og en åbent arealporøsitet på 12 til 20%.

DK 169695 B1

Den foreliggende opfindelse angår en post-operativ adhæsionsbarriere omfattende et føjeligt stof konstrueret af et bioresorberbart materiale i form af oxideret regenereret cellulose eller proteinholdige fibre med samme fysiske egenskaber og samme biologiske virkning som oxideret regenereret cellulose.

Post-operative intraperitoneale adhæsioner og pelvisadhæsioner er et væsentligt problem ved restitutionen af patienter efter abdominal kirurgi. Når organer og væv i peritonealhulen udsættes for kirurgisk incision eller abration, er der en tilbøjelighed til, at der dannes adhæsioner mellem de påvirkede områder og nabovæv.

For intestinalkirurgis vedkommende er forekomsten af adhæsioner, der forårsager intestinalobstruktioner, blevet rapporteret som ca. fire gange den, der skyldes indeklemt brok. Den post-operative dannelse eller gendannelse af pelvisadhæsioner rapporteres at være en væsentlig faktor, der bidrager til de forholdsvis dårlige resultater, der opnås ved infertilitetskirurgi.

Der er blevet foreslået forskellige metoder til reduktion af forekomsten af peritonealadhæsioner efter kirurgiske indgreb, men resultaterne har ikke været helt gunstige. En metode involverer tilførsel af kemiske behandlingsmidler til stedet for den kirurgiske incision eller abration i et forsøg på at inhibere den fysiologiske reaktion, der er ansvarlig for dannelsen af det fibrøse væv, der udgør adhæsionsmassen. Til denne kategori hører enzymer såsom fibrinolysin og papase, polyphloretinphosphat, oxyphenbutazon, en blanding af phenylbutazon og prednisolon, polyvinylpyrrolidon og dextran.

En anden måde at forsøge at forebygge dannelsen af adhæsioner på er at installere et fysisk barrieremateriale mellem stedet for den kirurgiske aktivitet og nabovævet, der hvor man mest forventer at adhæsioner vil indtræffe. Til denne kategori hører silikonelag såsom Silastic®, en silikoneelastomer af medicinsk kvalitet, som kan fås fra Dow Corning, "Gelfilm", en absorberbar gelatinefilm, der kan fås fra Upjohn og Surgicel®, et strikket stof af oxideret regeneret cellulose, der kan fås fra Johnson & Johnson Products, Inc.

De resultater, der er opnået med de kendte materialer og fremgangsmåder, har varieret ifølge de forskellige forskere. For eksempel blev der for oxideret celluloses vedkommende rapporteret meget gode resultater af Larssen, Acta Chir Scand 144, side 375-378 (1978) og Raftery, Br. J. Surg. Vol. 67, side 57-58 (1980), mens Schroder, Acta Chir Scand 148,

side 595-596 (1982), Yemini, Int. J. Fertil 29, side 194-196 (1984) og Soules, Am. J. Obstet & Gyn, Vol. 143, side 829-834 (1982) opnåede negative resultater, og Nishimura, Jpn. J. Surg., Vol. 13, side 159-163 (1983) opnåede blandede resultater.

Den foreliggende opfindelse angår et forbedret materiale af barrieretypen til forebyggelse af post-operative adhæsioner, hvilket omfatter et stof af et bioresorberbart materiale, specielt oxideret regenereret cellulose (ORC), med en enestående konstruktion, der er specielt udformet til denne anvendelse. Gængse stoffer af ORC er primært beregnet til brug som absorberbare hæmostatiske materialer og fungerer godt i denne henseende. Vi har imidlertid opdaget, at ORC's effektivitet med hensyn til forebyggelse af peritonealadhæsioner påvirkes af stoffets konstruktion, og de stoffer, der er beregnet til brug ved hæmostase, er ikke optimale for brug som adhæsionsbarriere.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en post-operativ adhæsionsbarriere omfattende et føjeligt stof konstrueret af et bioresorberbart materiale i form af oxideret regenereret cellulose eller proteinholdige fibre med samme fysiske egenskaber og samme biologiske virkning som oxideret regenereret cellulose, hvilken adhæsionsbarriere er ejendommelig ved, at stoffet har en densitet på 8,0 til 15 mg/cm$^2$ og en porøsitet på 12 til 20 procent åbent areal, og at det numeriske forhold mellem porøsiteten og densiteten er 1,0 eller derover.

Et foretrukket stof fremstilles ud fra 60 denier, 18 filament klart rayongarn strikket på en 32 gauge, 2 boms kædestrikkemaskine. Det strikkede stof oxideres under anvendelse af konventionelle procedurer, for eksempel som beskrevet i US patentskrift nr. 3.364.200.

ORC stof opbygget ifølge opfindelsen har udvist fremragende egenskaber med hensyn til at reducere forekomsten af dannelsen af post-operativ adhæsion i forhold til hidtil tilgængelige stoffer af ORC.

De forbedrede adhæsionsbarrierestoffer ifølge opfindelsen er fortrinsvis kædestrikkede trikotstoffer, som er karakteriseret ved deres strikkemåde og den resulterende stofdensitet og porøsitet. I de følgende eksempler fremstilledes stoffet ud fra et kontinuert filament af 60 denier, 18 filament klart rayongarn på en 32 gauge kædestrikkemaskine. Porøsiteten bestemtes visuelt som procent åbent areal ved anvendelse af et lysmikroskop i forbindelse med en billedanalysator.

Effektiviteten af forskellige barrierestoffer ifølge opfindelsen i sammenligning med kommercielt tilgængeligt absorberbart hæmostatisk

Surgicel® ORC materiale bestemtes ved hjælp af æggeledermodellen under anvendelse af New Zealandske hvide kaniner med en vægt på 2,0 til 3,5 kg. Efter akklimatisering i to uger, lod man dyrene faste natten over forud for det kirurgiske indgreb. Under anvendelse af sterile kirurgiske teknikker anæstetiseredes dyrene, og en laparotomi udførtes gennem en nedre midterlinieincision. Æggelederne identificeredes, og hver æggeleders serosaloverflader skrabedes med en skalpel 1 cm fra forgreningen over en afstand på 5 cm. Vævet skrabedes, indtil der indtraf punktblødning og overfyldning af blodkarrene.

Et stykke barrierestof på 3,5 x 7,6 cm anbragtes omkring hver æggeleder, således at det fuldstændigt dækkede området med serosal abrasion og fugtedes derefter med sterilt saltvand. I kontroldyr vaskedes abrasionsområderne med saltvand, men efterlodes iøvrigt ubehandlet. Incisionen lukkedes, og dyrene fik lov til at restituere sig post-operativt.

Efter 14 dage aflivedes dyrene og undersøgtes for adhæsioner i kontakt med den skrabede æggeleder. Omfanget af adhæsion graduerede efter følgende numeriske skala.

| | | |
|---|---|---|
| 0 | - | ingen adhæsion |
| 1,0 | - | adhæsioner over 25% af arealet |
| 2,0 | - | adhæsioner over 50% af arealet |
| 3,0 | - | adhæsioner over hele arealet |

Adhæsionernes alvorlighed graduerede efter følgende numeriske skala:

| | | |
|---|---|---|
| 0 | - | let adskillelig |
| 0,5 | - | resistent mod adskillelse |
| 1,0 | - | dissektion påkrævet |

Et sammensat pointtal beregnet som summen af de individuelle pointtal for omfang og alvorlighed af adhæsion registreredes for hver æggeleder med et muligt numerisk interval fra 0 til 4.

De ved dyreforsøgene opnåede adhæsionsresultater med fire teststoffer med de angivne fysiske egenskaber og to kontrolprøver var som følger:

| Fysiske egenskaber | Teststof | | | | Kontrolprøver | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | T-1 | T-2 | T-3 | T-4 | A | B |
| densitet (d), mg/cm² | 11,6 | 8,1 | 11,5 | 10,6 | 6,8 | N/A |
| porøsitet (p), % | 16,5 | 19,5 | 18,9 | 17,1 | 35,0 | N/A |
| p/d forhold | 1,4 | 2,4 | 1,6 | 1,6 | 5,1 | N/A |

| Dyreforsøg | Teststof | | | | Kontrolprøver | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | T-1 | T-2 | T-3 | T-4 | A | B |
| Antal testede dyr | 3 | 3 | 3 | 4 | 6 | 6 |
| Adhæsionspoint | 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 |
| | 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 |
| | | | | | 2,0 | 4,0 |
| | | | | | 1,5 | 4,0 |
| | | | | | 2,5 | 4,0 |
| | | | | | 3,0 | 4,0 |
| Gennemsnit af adhæsionspoint | 0,9 | 0,4 | 0,8 | 0,6 | 3,2 | 2,8 |

Til kontrolprøve A anvendtes absorberbart hæmostatisk Surgicel® materiale, et strikket stof fremstillet ud fra 150 denier, 90 filament, klart rayongarn på en rundstrikkemaskine. Kontrolprøve B refererer til dyr, som ikke har fået tilført barrierestof.

Som det fremgår af ovenstående adhæsionspointdata, var der ikke nogen signifikant forskel mellem kontrolprøve A, hvortil der anvendtes Surgicel® stof og kontrolprøve B, hvortil der ikke anvendtes nogen fysisk barriere. Dette bekræfter de resultater, som de fleste forskere har rapporteret i litteraturen. Teststofferne ifølge opfindelsen udviser

imidlertid en klar og signifikant fordel i forhold til kontrolprøverne A og B. Selv om teststofferne i almindelighed havde et eller to individuelle pointtal på 1,5 eller derover, er en sådan variation normal ved et forsøg af denne art, hvor fysiologiske faktorer kan variere fra dyr til dyr, og kun det gennemsnitlige adhæsionspointtal baseret på mindst seks individuelle pointtal er signifikant. Hvad testmaterialerne angår havde alle et gennemsnitligt adhæsionspointtal på mindre end 1,0, hvilket indikerer en signifikant reduktion i både området og alvorligheden af adhæsioner, der forekommer ved anvendelse af dette materiale.

Stoffets porøsitet vist ved omfanget af åbent areal og stofdensiteten viser sig at være kritiske parametre ved afgrænsning af strikkede ORC stoffer, der fungerer effektivt med hensyn til at forebygge eller reducere post-operative adhæsioner. Forholdet mellem densitet (d) og porøsitet (p) vist ved det numeriske forhold p/d ser også ud til at være en betydende faktor. Tre yderligere stoffer fremstillet ved trikotstrikning af samme garn som ovenfor til en højere eller lavere porøsitet og/eller densitet end specificeret for stofferne ifølge opfindelsen gav signifikant højere adhæsionspointtal som vist ved de følgende data.

| | TC-1 | TC-2 | TC-8 |
|---|---|---|---|
| densitet, mg/cm² | 17,9 | 14,6 | 8,7 |
| porøsitet, % | 9,6 | 13,2 | 25,6 |
| p/d forhold | 0,5 | 0,9 | 2,5 |
| adhæsionspoint i gennemsnit | 1,8 | 2,1 | 2,5 |

Selv om det ikke ønskes at være bundet af nogen teori, menes et ORC stof at påvirke adhæsionsdannelsen ved en proces, hvor omdannelsen af ORC stoffet til en gelatinøs masse effektivt overtrækker og beskytter det beskadigede område. Det er imidlertid blevet nævnt i litteraturen (Nishimura, supra), at ORC tilvejebringer en effektiv rede for dannelse af en størknet masse, og at der, hvor post- og intraoperativ siven frembringer fibrinklumper i ORC-materialet, fandtes tætte adhæsioner. En specifik funktion af ORC stoffets opbygning kan således være at reducere dannelsen af fibrinklumper eller tilvejebringe en gelatinøs belægning, som er mindre udsat for tilknytning af fibrinbånd, og derved opnå en deraf følgende reduktion af adhæsionsdannelsen.

Uanset den nøjagtige mekanisme, hvorved stofferne ifølge opfindel-

sen opnår deres fremragende egenskaber med hensyn til at reducere postoperative adhæsioner, menes de effektive værdier for densiteten og porøsiteten af ORC stofferne at ligge i følgende områder:

| | |
|---|---|
| densitet, | 8,0 - 15 mg/cm2, fortrinsvis 9,0 - 13 mg/cm2 |
| porøsitet, | 12 - 20% åbent areal og fortrinsvis 15 - 19% |

numerisk forhold mellem porøsitet og densitet 1,0 eller derover.

Stofferne ifølge opfindelsen kædestrikkes fortrinsvis ikke blot for at opnå de effektive værdier for densitet og porøsitet, men også for at tilvejebringe gode håndteringsegenskaber, således som det ønskes til adhæsionsbarrierer. Selv om kædestrikkede stoffer klart giver den ønskede kombination af egenskaber for en effektiv adhæsionsbarriere kan tilsvarende stoffer af anden konstruktion såsom ikke-vævede materialer anvendes og er ligeledes omfattet af opfindelsen. Den kritiske håndteringsegenskab er en sådan blødhed og føjelighed, at det bliver muligt for et stof af passende densitet og porøsitet at tilpasse sig efter det beskadigede vævs overflade. Hvad det kædestrikkede ORC-stof ifølge opfindelsen angår, menes den under resorptionsprocessen dannede gelatinøse masse således at danne et intimt overtræk over den beskadigede overflade for mere effektivt at forebygge dannelsen af adhæsioner.

Selv om de i nærværende eksempler anvendte stoffer alle hidrørte fra 60 denier, 18 filament, kontinuert filament, klart rayongarn er dette blot et bekvemt garn til kædestrikning, og den foreliggende opfindelse er ikke begrænset dertil. Som fagmanden vil kunne forstå, vil i det væsentlige ækvivalente stoffer, som ville forventes at frembringe i det væsentlige ækvivalente resultater med hensyn til adhæsionsforebyggelse, kunne fremstilles ud fra mindst 40 til 80 denier garner med 10 til 25 individuelle filamenter.

Barrierestofferne ifølge opfindelsen kan ydermere konstrueres af andre bioresorberbare materialer i form af proteinholdige fibre, som har samme fysiske egenskaber og giver samme biologiske virkning som oxideret regeneret cellulose, for eksempel fibre afledt af algin eller collagen. Andre variationer i stofkonstruktion eller -sammensætning, som ligger inden for opfindelsens rammer, vil også være åbenbare for fagmanden.

PATENTKRAV

1. Post-operativ adhæsionsbarriere omfattende et føjeligt stof konstrueret af et bioresorberbart materiale i form af oxideret regenereret cellulose eller proteinholdige fibre med samme fysiske egenskaber og samme biologiske virkning som oxideret regenereret cellulose, KENDETEGNET ved, AT stoffet har en densitet på 8,0 til 15 mg/cm$^2$ og en porøsitet på 12 til 20 procent åbent areal, og AT det numeriske forhold mellem porøsiteten og densiteten er 1,0 eller derover.

2. Adhæsionsbarriere ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT stoffet er af strikket eller anden ikke-vævet konstruktion.

3. Adhæsionsbarriere ifølge krav 2, KENDETEGNET ved, AT stoffet er af kædestrikket konstruktion.

4. Adhæsionsbarriere ifølge et eller flere af de foregående krav, KENDETEGNET ved, AT stoffet hidrører fra kontinuert filamentgarn af klart rayon med en total denier fra ca. 40 til 80 og indeholdende fra 10 til 25 individuelle filamenter.

5. Adhæsionsbarriere ifølge krav 4, KENDETEGNET ved, AT stoffet hidrører fra et 60 denier, 18 filament klart rayongarn.

6. Adhæsionsbarriere ifølge et eller flere af de foregående krav, KENDETEGNET ved, AT stoffet er et trikotstrikket stof.