



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

A 61L 27/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

842435

(22) Hakempäivä - Ansökningsdag

15.06.84

(24) Alkupäivä - Löpdag

15.06.84

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

17.12.84

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad

31.01.90

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

16.06.83 US 505137

(71) Hakija - Sökande

1. American Cyanamid Company, 1937 West Main Street, Stamford, Conn., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Ritter, Thomas Alexander, 82 Treble Road, Bristol, Conn., USA, (US)

2. Kaganov, Alan Lawrence, 150 Gary Road, Stamford, Conn., USA, (US)

3. Budris, John Peter, 691 Moss Farm Road, Cheshire, Conn., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Polyglykolia sisältävien kirurgisten rakenne-elementtien modifiointi erilaisten  
fysikaalisten ominaisuuksien saamiseksi in vivo  
Modifiering av kirurgiska strukturelement innehållande polyglykol för erhållande av olika  
fysikaliska egenskaper in vivo

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 50215 (C 08 L 67/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää biologisesti absorboituvista materiaaleista, joissa on glykoliesterisidos, edullisesti polyglykoli-haposta valmistettujen kirurgisten rakenneosien fysikaalisten ominaisuuksien säätelämiseksi siten, että lujuuden menetystä ja palasiksi hajoamista in vivo nopeutetaan sillä tavalla, että saadaan aikaan hajoaminen palasiksi, jotka ovat soveltuvia poistettavaksi tai kulkeutumaan elimistöstä tarvitsematta odottaa materiaalin absorboitumista. Tähän päästään menetelmällä rakenneosan muuntamiseksi erilaisilla kemiallisilla ja/tai fysikaalisilla käsittelyillä, edullisesti säteilytyksellä tai niiden yhdistelmällä, joiden tuloksena biologisesti absorboituvien kirurgisten rakenneosien lujuuden väheneminen ja hajomiskäyttäytyminen ovat paremmin säädettävissä.

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för reglering av de fysikaliska egenskaperna hos strukturella, kirurgiska element, vilka framställts av bioabsorberbara material, vilka innehåller en glykolesterbindning, företrädesvis polyglykolsyra, på sådant sätt, att graden av hållfasthetsförlust och sönderdelningen in vivo förändras för uppnående av en sönderdelning i fragment, vilka lämpar sig för avlägsning från eller för passage genom kroppen utan att man behöver invänta absorbering av materialet. Detta uppnås genom förfarandet för modifiering av elementet genom olika kemiska och/eller fysikaliska behandlingar, företrädesvis bestrålning, eller kombinationer därav, vilket resulterar i att de bioabsorberbara, strukturella kirurgiska elementen görs mera reglerbara med avseende på hållfasthetsförlust och sönderdelningsmönster.

Polyglykolia sisältävien kirurgisten rakenne-elementtien modifiointi erilaisten fysikaalisten ominaisuuksien saamiseksi in vivo

5           Keksinnön kohteena on menetelmä biologisesti absorboituvasta polymeeristä, jossa on glykoliesteriliuos, valmistetun kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi siten, että valvotusti vaikutetaan sen ominaisuuksien säilymiseen in vivo.

          Polyglykolista valmistettuja proteeseja, joilla on  
10 monia käyttökelpoisia lääketieteellisiä sovellutuksia, kuvataan US-patenttijulkaisuissa 3 620 218, 3 867 190 ja 3 991 766. Niissä kuvatuissa kirurgisissa osissa käytetään hyväksi sitä tosiasiaa, että polyglykoli happo on biologisesti absorboituvaa, so. se hajoaa tai liukenee elävässä nisäkäskudoksessa.  
15 Tiedetään, että rakenneosien absorboitumisnopeus samoin kuin lyhyen aikavälin lujuusvaatimukset vaihtelevat potilaalta toiselle ja elimistön eri kohdissa samoin kuin polyglykoli happo-osan massan mukaan. Yleensä absorboituvalla proteesilla tulisi olla mahdollisimman suuri osuus alkuperäisestä lujuudestaan vähintään kolmen vuorokauden ajan ja joskus  
20           niinkin pitkään kuin 15 vrk tai pidempään ja lihaskudoksen tulisi edullisesti absorboida ne kokonaan 45-90 vrk:n tai pidemmän ajan kuluessa. Polyglykolin eräänä etuna mainituissa patenttijulkaisuissa kuvatuissa erityissovellutuksissa on  
25           se, että se liukenee täydellisesti kudokseen ja jättää hyvin vähän tai ei ollenkaan arpikudosta.

          Polylaktidifilamentteja ja kiinteitä kirurgisia apuneuvoja kuvataan US-patenttijulkaisussa 3 636 956. Tässä julkaisussa todetaan, että polymeerin luontainen viskositeetti on  
30           alempi suulakepuristuksen jälkeen, koska saattaa tapahtua jonkin verran polymeerin hajoamista. On myös todettu, että jos tästä materiaalista valmistetut ompelulangat steriloidaan suurien energioiden säteilyllä, voi tapahtua molekyyli painon alenemista edelleen ja sen seurauksena vetolujuuden heikkenemistä. Käsittelyn kiehuvalle vedelle sano-  
35           taan aiheuttavan filamenttien painon pienenemistä.

Proteettisia rakenteita on valmistettu kaksikomponenttimateriaaleista. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 3 463 158 kuvataan polyglykolihiaposta ja Dacron<sup>®</sup>:sta koostuvista kaksikomponenttikuiduista valmistettua kangasta. US-  
5 patenttijulkaisussa 4 192 021 kuvataan proteesimateriaalia, joka koostuu kalsiumfosfaatin ja biologisesti hajoavien polymeerien seoksesta. Ilmoitetaan, että materiaalin sekä epä-  
10 orgaaniset että orgaaniset aineosat ovat resorboituvia ja korvautuvat asteittain endogeenisellä kudoksella, ja että sitä käytetään luiden korvaamiseen.

Edellä mainituissa patenttijulkaisuissa esitetyt kirurgiset rakenneosat on tarkoitettu absorboituviksi elimistöön tietyn ajan kuluessa. On kuitenkin olemassa kirurgisia rakenneosia, joiden tarkoituksena on toimia tilapäisenä rakenteellisena tukena, joka ei asteittain korvaudu kudoksella, ja joka edullisesti poistetaan leikkauskohdasta sen täytettyä alkuperäisen tukemistehtävänsä. Tyypillinen esimerkki on rengasmaisen laite, joka on käyttökelpoinen tukemaan yhdistettäviä paksusuolenosia. Tällaista mahan ja suoliston  
20 alueella käytettävää yhdistämislaitetta kuvataan US-patenttihakemuksessa 198 448, jätetty 20.10.1980. Polyglykoliha-  
pon yhtenäisyys säilyy in vivo noin 28 vuorokautta, kun taas tietyissä kirurgisissa käyttötarkoituksissa, esimerkiksi paksusuolella, paranemisnopeus on paljon suurempi. Kirurgista  
25 tulirakennetta ei vastaavasti tarvita haavan paranemisen jakson jälkeen.

Istutetun kirurgisen rakenneosan suhteen voidaan tarvita suhteellisen korkeaa alkuvetolujuutta, jota seuraa suhteellisen nopea lujuuden menetys ja/tai suuri hajoamisnopeus. Esimerkiksi mahan ja suoliston alueella käytettävältä yhdistämislaitteelta vaaditaan suhteellisen suurta alkuvetolujuutta, mutta laitteen poistumisen tulisi tapahtua noin 8-15 vuorokauden kuluessa. Koska laite ei absorboidu tässä ajassa, se täytyy poistaa muin keinoin, esimerkiksi antamalla sen kulkeutua elimistön läpi. Tämä saadaan aikaan siten,  
35 että laite hajoaa ja sen osat kulkeutuvat pois.

Tässä hakemuksessa käytettynä "kirurginen rakenneos" tarkoittaa biologisesti absorboituvasta polymeeristä valmistettua kirurgista rakenneosaa, jonka tarkoituksena on toimia tukevana, kiinnipitävänä tai lujittavana osan elimistössä, joka toiminta on saatettu loppuun ennen itse osan absorboitumista, niin että on toivottavaa, että rakenneos hajoaa halutun kokoisiksi hiukkasiksi tai palasiksi ollakseen poistettavissa tai kulkeutuakseen elimistöstä.

Hakijat on havainneet, että kirurgisten rakenneosien, jotka on valmistettu biologisesti absorboituvista materiaaleista, joissa on glykoliesterisidos, fysikaalisia ominaisuuksia voidaan säätää siten, että lujuuden pienemisen ja hajoamisen nopeus in vivo muuttuu, jolloin saadaan aikaan hajoaminen tarvitsematta odottaa materiaalin absorboitumista. Tähän päästään tämän keksinnön mukaisesti siten, että säteilytetään rakenneosaa sellaisella säteilyannostuksella ja sellainen aika, joka on riittävä alentamaan säädettävissä olevalla tavalla aikaa, joka tarvitaan rakenneosan hajoamiseen in vivo palasiksi, jotka voidaan poistaa tai jotka voidaan kulkeutua pois elimistöstä niiden absorboitumatta.

Siten tämän keksinnön päämääränä on menetelmä biologisesti absorboituvista materiaaleista valmistettujen kirurgisten rakenneosien muuntamiseksi.

Keksinnön toisena päämääränä on menetelmä biologisesti absorboituvista materiaaleista valmistettujen kirurgisten rakenneosien lujuuden vähenemisen ja palasiksi hajoamisen in vivo kontrolloimiseksi.

Tämän keksinnön edellä mainitut ja muut päämäärät, piirteet ja edut käyvät tarkemmin ilmi seuraavasta keksinnön edullisten suoritusmuotojen kuvauksesta.

Polyglykolihiposta valmistettujen kirurgisten rakenneosien alkulujuutta ja lujuusominaisuuksia in vivo voidaan muuntaa käyttämällä erilaisia täyteaineita, esi-

merkiksi bariumsulfaattia ja erilaisia täyteainepitoisuuksia. Näitä ominaisuuksia voidaan muuttaa myös alentamalla polyglykolihiapon liuontaista viskositeettia joko täyteainetta sisältävänä tai ilman sitä. Tämä tehdään käsittelemällä täyteainetta sisältävä tai sisältämätön polyglykolihiappo laimealla tai väkevällä ammoniakilla tai hajottamalla sitä hydrolyyttisesti, esimerkiksi käsittelemällä sitä tislattulla vedellä, keittämällä tai liottamalla sitä tai käsittelemällä höyryllä. Polyglykolihiapolle voidaan tehdä myös uudelleenpelletointi. Keksinnön mukaisesti käsitellään polyglykolihiaposta valmistettuja kirurgisia rakenneosia asianmukaisilla määrillä säteilyä, jolloin pystytään säätämään ei vain alkulujuutta, vaan myös lujuutta in vivo ja erityisesti ominaisuuksien, kuten lujuuden, heikkenemisnopeutta.

Ei vain polyglykolihiaposta valmistettujen kirurgisten rakenneosien lujuuteen ja hajoamisnopeuteen, vaan myös murtumisominaisuuksiin, puristuslujuuteen, venymään, kimmoduuliin ja/tai virumisominaisuuksiin voidaan vaikuttaa, erityisesti täyteaineen avulla. Tämän keksinnön mukaisen menetelmän tärkeimpänä etuna on kuitenkin se, että voidaan säätää aikaa, jonka lujuuden menetys ja hajoaminen in vivo vievät, niin että osa hajoaa ja kulkeutuu elimistöstä palasina tai hiukkasina, ennen kuin se normaalisti absorboituisi kokonaan. Käyttämällä useampaa kuin yhtä käsittelymenetelmää voidaan haluttuja vaikutuksia säätää edelleen ja saavuttaa erilaisia tuloksia. Vaikka säteilyttämällä saavutetaan esimerkiksi halutuimmat tulokset lujuuden keston suhteen, voidaan säteilytyksen ja täyteaineen käytön yhdistelmällä saada aikaan muita etuja. Täyteainetta sisältävästä polyglykolihiaposta valmistettujen osien palaset ovat suhteellisen pieniä esimerkiksi suuruusluokkaa 1,5 mm. Myös fysiologiset voimat voivat pyrkiä edistämään murtumiskäyttäytymistä.

Havaitaan, että käyttämällä tämän keksinnön mukaista menetelmää, voidaan biologisesti absorboituvasta materiaalista valmistetun kirurgisen rakenneosan fysikaaliset ominaisuudet tehdä sopiviksi kirurgisen toimenpiteen tai korjauksen asettamiin fysiologisiin vaatimuksiin. Siten, kirurgisesta tarpeesta riippuen, kirurgilla on saatavana rakenneosa, jolla on vaihtelevalla alueella olevat alkuperäiset ja in vivo fysikaaliset ominaisuudet. Etuja on havaittavissa erityisesti kirurgisissa erityiskäyttötarkoituksissa, kuten mahan ja suoliston alueella käytettävissä yhdistämislaitteissa. Esimerkiksi lujuus in vivo voidaan säilyttää jopa 14 vuorokautta, mutta sitä voidaan muuntaa siten, että vetolujuus on suhteellisen suuri istuttaessa, mutta lujuus laskee nopeasti kudoksissa, jotka paranevat nopeasti, kuten suolittossa. Laite voidaan saada murtumaan palasiksi, jotka ovat kooltaan sopivan pieniä ja pehmeämmiksi hiukkasiksi hajoamisen aikana, niin että ne voivat kulkeutua elimistössä haitattomasti.

Keksintö käy tarkemmin ilmi seuraavista esimerkeistä.

#### 20 Esimerkki 1

Tämä esimerkki käsittelee polyglykolihiapon (PGA) tai 20, 22,5, 25 ja 40 % bariumsulfaattia sisältävän polyglykolihiapon valmistusta. Pellettimuodossa oleva PGA voidaan ruiskuvalaa ilman esikäsitteilyvaiheita 1-3.

#### 25 Materiaalin valmistus

Jauhaminen Pellettimuodossa oleva PGA jauhetaan 2 mm:n kokoisiksi hiukkasiksi. Jauhettua PGA:ta säilytetään sitten muovipusseissa kuivassa tilassa alle 50 ppm:n  $H_2O$ -pitoisuudessa  $21^{\circ}C$ :ssa, kunnes se sekoitetaan  $BaSO_4$ :n kanssa.

Sekoitus Jauhettu PGA sekoitetaan  $BaSO_4$ :iin käyttäen tavanomaisia jauheiden sekoittamismenetelmiä.

Polymeerin kuivaus Polymeeriseos kuivataan sekoituksen jälkeen  $120^{\circ}C$ :ssa alle 10 mmHg:n paineessa kuusi tuntia. 35 Polymeerin läpi johdetaan kuivaa tyypeä nopeudella 283 l/h.

Sekoitus sulana

PGA/BaSO<sub>4</sub>-seoksen lisäsekoitus tehdään sekoittamalla polymeeri sulana tavanomaisin menetelmin 270°C:ssa. Saatava sekoitettu materiaali jäähdytetään sitten ympäristön lämpötilaan kuivissa olosuhteissa (alle 50 ppm H<sub>2</sub>O) neljän tunnin aikana. On havaittu, että sekoitus sulana 240°C:n lämpötilassa on edullinen.

Rakeistus

Kun sekoitettu materiaali on jäähdytetty huoneen lämpötilaan, se rakeistetaan alle 5 mm:n kokoisiksi hiukkasiksi, kuivataan uudelleen ja suljetaan ilmattomiin purkkeihin.

Valamisolosuhteet

PGA tai PGA/BaSO<sub>4</sub>-seos ruiskuvaletaan suolten yhdistämisrenkaiksi tavanomaista ruiskuvalutekniikkaa käyttäen.

15 Tyypilliset valuolosuhteet ovat:

Lämpötila:	235°C
Paine:	41-68 atm
Syklin kesto:	1 min
Ruiskutusaika:	55 s
20 Muovausaika:	10-15 s

Syklin kesto 32 sekuntia ja ruiskutusaika viisi sekuntia yhdistettynä muovausaikaan, so. kovetusaikaan 25 sekuntia on myös tyydyttävä.

Valun jälkeen tehtävät käsittelyt

25 Valettu laite jälkikäsitellään seuraavissa olosuhteissa:

Lämpökäsittely 110°C:ssa alle 1 mmHg:n paineessa kolme tuntia.

30 Syövytys Laitetaan kiehuvaan veteen 30 minuutin ajaksi, jäähdytetään ja kuivataan vedettömässä metanolissa 2,5 tuntia, mitä seuraa kuivaus vakuumiunissa 50°C:ssa ja alle 1 mmHg:n paineessa 30 minuuttia.

Sterilointi

Pakatulille jälkikäsitellylle laitteelle tehdään kaasukammiosterilointi käyttämällä sterilointiaineseosta, joka sisältää etyleenioksidia ja laimennusainetta, kuten Freon<sup>®</sup>.

5 Tyypillinen sterilointisykli on seuraavanlainen:

	Lämpötila:	30 <sup>o</sup> C
	Esivakuumi:	660 mmHg
	Suht.kosteus:	20 %
	Kaasu:	Etyleenioksidi/Freon suhteessa
10		12/88
	Paine:	1,4 atm
	Etyleenioksidipit.:	11 100 mg/l
	Aika:	7 h
	Jälkivakuumi:	660 mmHg

15 Esimerkki 2 (ei keksinnön mukainen käsittely)

Erilaisia suolten yhdistämisrengasnäytteitä valmistettiin esimerkin 1 mukaisista seoksista. Suolten yhdistämisrengaiden valmistusta kuvataan US-patenttihakemuksessa 287 500, jätetty 27.7.1981, joka on osittain jatkoa US-patenttihakemukselle 198 448, johon edellä viitattiin ja joka on jätetty A.L. Kaganovin, T.G. Hardyn ja W.G. Pacen nimissä. Nämä hakemukset mainitaan tässä viitteenä. Hydrolyyttinen käsittely tehtiin pitämällä 30 minuuttia kiehuvaan tislatussa vedessä. Kaikkien näytteiden läpimitta oli 28 mm.

25 Bariumsulfaattipitoisuus prosentteina ja istutuskohteet olivat seuraavat:

	Näyte nro	% BaSO <sub>4</sub>	Istutuskohte
	1	22,5	Beagle
	2	22,5	"
30	3	22,5	"
	4	22,5	"
	5	22,5	"
	6	40	"
	7	40	Kettukoira
35	8	25	"

Menettelytapa

Eläimille annettiin ennen nukutusta peräruiske ja tavanomainen nukutusta edeltävä rauhoittava lääkitys. Vatsa avattiin alhaalta keskiviivaa pitkin aseptisissä olosuh-  
5 teissa. Laskeva paksusuoli irrotettiin ja suoliliepeen veri-  
suonet, jotka tuovat verta valittuun osaan, sidottiin kak-  
sinkertaisesti ja leikattiin auki. Kukkaronnyöriompeleet  
sijoitettiin proksimaalisesti ja distaalisesti paksusuolen  
siihen osaan, josta verenkierto oli katkaistu, käyttäen  
10 kahta kukkaronnyörisuolipinnettä, jotka oli sijoitettu asian-  
mukaisesti. Pinteiden välinen paksusuolen osa poistettiin  
pinteiden tasalta ja heitettiin pois. Suolen yhdistämisren-  
kaan istuttamiseksi poistettiin ensin proksimaalinen pinne,  
suolen pää avattiin kolmiomaiseksi, puhdistettiin lämpimällä  
15 fysiologisella suolaliuoksella ja vapautettiin. Suolen yh-  
distämisrenkaan toinen rengas sijoitettiin proksimaaliseen  
suhun ja kukkaronnyöriommel sidottiin suolen kiinnittämi-  
seksi suolen yhdistämiskannattimeen. Tämä toimenpide tois-  
tettiin sitten toisen suolen yhdistämisrenkaan sijoittami-  
20 seksi distaaliseen päähän. Suoliliepeen kohdistamisen suh-  
teen oltiin huolellisia suolen yhdistämisrenkaan sijoittami-  
sen aikana. Suolen yhdistämisrenkaat suljettiin (painettiin  
lähemmäs toisiaan) painamalla sormin paksusuolen herakalvoa.  
Liitos tutkittiin sen varmistamiseksi, että herakalvot oli-  
25 vat riittävän lähellä toisiaan suolen yhdistämisrenkaan ym-  
pärillä. Tarvittaessa käytettiin tikkejä kukkaronnyöriompe-  
leen riittävyden ja herakalvojen välisen liitoksen lähei-  
syyden takaamiseksi.

Kun suolen yhdistäminen oli tehty, se laitettiin pai-  
30 kalleen ja haava suljettiin kolmessa kerroksessa. Koirat vie-  
ttiin takaisin häkkeihin ja niille annettiin tavanomainen  
leikkauksen jälkeinen antibioottihoito. Beagleille annettiin  
vain maitoa ensimmäisenä ja toisena päivänä leikkauksen jäl-  
keen. Päivinä 3-17 niitä ruokittiin maitoon sekoitetulla  
35 purkkikoiranruoalla. Vettä oli koko ajan saatavilla. Ulos-  
teet röntgenlöpivalaistiin päivittäin paitsi viikonloppuina.

Kaikki viisi beaglea tapettiin 17 päivän kuluttua leikkauksesta ja suolen yhdistämiskohdan paraneminen tutkittiin. Kettukoirilille annettiin laskimon sisäisesti ravintoa seitsemän vuorokautta leikkauksen jälkeen. Röntgenkuvaus tehtiin 5 päivittäin. Ulostteet tutkittiin tarvittaessa.

#### Tulokset

Beagleen istutettu 40 %  $\text{BaSO}_4$  sisältävä yhdistämisrenkas alkoi fragmentoitua 4. - 7. päivänä leikkauksen jälkeen ja oli poistunut kokonaan 12. päivään mennessä. Kettukoira 10 koirasta 40 % täyteainetta sisältävä suolen yhdistämisrenkas oli poistunut 6. päivään mennessä.

22,5 ja 25 %  $\text{BaSO}_4$  sisältävät suolen yhdistämisrenkaat erkanivat jo 6. päivänä leikkauksen jälkeen ja alkoivat fragmentoitua 8. - 11. päivänä leikkauksesta. Suolen 15 yhdistämisrenkaan paloja löytyi ulosteista päivinä 8-16. Yhdelläkään koiralla ei löytynyt paksusuolesta suolen yhdistämisrenkaan palasia lopetuspäivänä 17 vuorokauden kuluttua leikkauksesta.

Tarkasteltaessa paljain silmin beagleja ruumiin avauksen yhteydessä havaittiin erinomaista herakalvojen paranemista ja ohutta nauhamaista arpikudoksen muodostusta. Yhdistyskohtien limakalvot vaihtelivat tuskin havaittavasta kohdalaisen kovettuneeseen ja hieman turvonneeseen. Kaikista 25 näytteistä peräisin olevat takaisin saadut suolen yhdistämisrenkaan palaset olivat kovia ja hyvin hauraita. Palat murtuivat helposti sormin puristamalla.

#### Esimerkki 3 (keksinnön mukainen käsittely)

Valettuja, 12,5 % bariumsulfaattia sisältäviä polyglykolihiposta valmistettuja suolen yhdistämisrenkaita, 30 joissa käytettiin luontaiselta viskositeetiltaan korkeaa ja alhaista polyglykolihippaa ja joita säteilytettiin annoksilla 0, 2,2, 5, 7,5 ja 10 Mrad, käytettiin paksusuoliavanteiden tekoon 31 beaglelle luontaisen viskositeetin, massan ja säteilytyksen vaikutuksen fragmentoitumisaikaan selvittämiseksi. Koska muovaus ja mekaaniset parametrit eivät olleet 35 optimoituja, kaikki kahta lukuun ottamatta kiinnitettiin

paksusuoleen kahdella ompeleella suolen seinän ja renkaassa olevan reiän läpi. Laitteet poistuivat kahdeksasta eläimestä kokonaisina. 23 koiralla, joissa laitteet fragmentoitui-  
 5 saadut tulokset osoittivat, että pienempikokoiset laitteet alkoivat fragmentoitua aikaisemmin kuin massiivisemmat, mutta että luontaisella viskositeetilla ei ollut merkittävää vaikutusta fragmentoitumisaikaan. Säteily vaikutti kuitenkin huomattavasti fragmentoitumisaikaan; annoksilla 5-10 Mrad säteilytetyt laitteet fragmentoitui-  
 10 säteilyttämättömät. Nämä tulokset viittaavat siihen, että molekyyli-  
 painolla on, luontaisen viskositeetin perusteella pääteltynä, vähäinen vaikutus hajoamisaikaan.

Esimerkki 4 (ei keksinnön mukainen käsittely)

Fragmentoitusajan, täyteaineen ja keittokäsittelyn  
 15 välistä riippuvuutta tutkittiin käyttäen suolen yhdistämis-  
 rengasta, joka istutettiin koiriin suurin piirtein edellä kuvatulla tavalla. Keskimääräiset fragmentoitumisajat on koottu taulukkoon I.

Taulukko I

20	BaSO <sub>4</sub> -pi- toisuus (%)	Keittokäsittely	Keskimääräinen fragmentoitumis- aika
	25	30 min	9,6 ± 1,03 vrk
	40	30 min	10,0 ± 1,73 vrk
	0	45 min	9 vrk (1 tieto)
25	25	45 min	8,00 ± 1,00 vrk

Edellä esitetystä ilmenee, ettei täyteainepitoisuuden ja keittokäsittelyn yhdistelmällä ole merkittävää vaikutusta ominaisuuksien säilymiseen in vivo.

Esimerkki 5 (ei keksinnön mukainen käsittely)

30 Kahden tyyppisen suolten yhdistämisrenkaan, jotka oli valmistettu 25 % bariumsulfaattia sisältävästä polyglykolihaposta, fragmentoitumisaikaa in vivo vertailtiin tehtäessä erilaisia keittokäsittelyjä. Tulokset annetaan taulukossa II.

Taulukko II

Laitetyyppi Keittokäsittely Keskimääräinen fragmentoitumisaika

	6 Tab	30 min	9,67 ± 1,03 vrk
5	6 Tab	45 min	8,00 ± 1,00 vrk
	4 Tab	0 min	16,17 ± 1,33 vrk
		(valettu)	
	4 Tab	30 min	11,4 ± 1,57 vrk

Yllä oleva osoittaa paljon voimakkaampaa riippuvuutta keittoaajan ja fragmentoitumisajan välillä. Keittäminen vaikuttaa muuhunkin kuin molekyylipainoon. On ajateltavissa, että tapahtuu selektiivisiä muutoksia amorfisilla alueilla.

Esimerkki 6 (keksinnön mukainen käsittely)

Säteilyn vaikutus 12,5 % bariumsulfaattia sisältävää polyglykolihiposta valmistettuun suolten yhdistämisen kaaseen määritettiin käyttäen istuttamista koiriin edellä kuvatulla tavalla. Säteilyannoksilla 0, 5, 7,5 ja 10 Mrad saaduille tuloksille tehtiin regressioanalyysi, jonka perusteella fragmentoitumisaika oli  $14,2 - (0,322 \times \text{säteilyannos})$ . Tämä osoittaa, että tässä systeemissä fragmentoitumisaika lyhenee säteilyannoksen kasvaessa.

Tämän keksinnön mukaisten käsittelymenetelmien vaikutusta ominaisuuksien säilymiseen in vivo verrattiin huolellisesti valvotussa kokeessa, jossa käytettiin polyglykolihiposta valmistettuja ruiskuvalettuja sauvoja, jotka istutettiin kaniineihin ja testattiin mekaanisesti tietyin väliajoin mittaamalla taivutuslujuus kolmen pisteen kokeella heti kaniinista poistamisen jälkeen. Tätä kuvataan seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 7 (vertailukokeita)

0, 12,5 ja 25 % bariumsulfaattia sisältävästä polyglykolihiposta ruiskuvalettiin poikkileikkaukseltaan pyöreitä sauvoja, joiden pituus oli 15 mm ja läpimitta 2,25 mm ja joiden kummassakin päässä oli pieni reikä, jotta ne voidaan kiinnittää paikalleen istutuksen aikana ompelein. Kustakin materiaalista ruiskuvalettiin noin 400 sauvaa. Kukin

kolmesta täyteainepitoisuudeltaan erilaisesta erästä pes-  
tiin erikseen ksyleenillä käsittelemällä kolmesti viisi mi-  
nuuttia kerrallaan ja kuivattiin vakuuissa yön yli huoneen  
lämpötilassa. Lämpökäsiteltiin vakuuissa 110°C:ssa kolme  
5 tuntia, kukin erä jaettiin viiteen ryhmään ja kukin sauva  
pakattiin erikseen vaahtoeristeessä alumiinifoliopussiin.  
Käsittely oli seuraava:

A. Sauvoille tehtiin tavanomainen avoinsyklinen ety-  
leenioksidikaasusterilointi, kuivattiin alipaineessa ja sul-  
10 jettiin folioon, TYVEK®-ulkokuoret suljettiin ja pakkauk-  
selle tehtiin tavanomainen suljettusyklinen etyleenioksidi-  
kaasusterilointi.

B. Sauvat laitettiin kiehuvaan deionisoituun veteen  
30 minuutin ajaksi, vedettiin, upotettiin viidesti 30 mi-  
15 nuutin ajaksi vedettömään metanoliin sekoittaen, kuivattiin  
yön yli vakuuissa huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seu-  
rasi kohdan A mukainen etyleenioksidisterilointi.

C. Folioon ja TYVEK®-ulkokuoriin sulkemisen jälkeen  
sauvoja käsiteltiin koboltti-60-säteilyllä annostusnopeu-  
20 della 0,5 Mrad/h käyttäen seuraavia kokonaisannoksia:  
2,5 Mrad (todellinen arvo 2,53), 5,0 Mrad (todellinen 5,09)  
ja 10 Mrad (todellinen 10,369). Käytettiin suurempia annok-  
sia kuin hyväksytyjen sterilointistandardien mukaisia  
(1 Mrad Euroopassa ja 2,5 Mrad Yhdysvalloissa).

25 Sauvanäytteet istutettiin kaniineihin ihon alle vat-  
san puolelle keskelle ja kiinnitettiin paikalleen käyttäen  
TI-CRON® 6/0 -ompeleita sauvan kummassakin päässä olevien  
reikien läpi. Kuhunkin eläimeen istutettiin kaikkiaan 10  
sauvaa. Kuhunkin viiteen kaniiniin istutettiin kaksi sauvaa  
30 kutakin erää ja istutteen pitoaikaa kohden. Mekaanisessa  
testauksessa mitattiin taivutusominaisuudet kolmen pisteen  
taivutuskokeella kaikille sauvoille heti kaniinista poista-  
misen jälkeen. Taivutuslujuus, -muodonmuutos ja -moduuli il-  
moitetaan prosentteina lähtöominaisuuksista taulukoissa III,  
35 IV ja V. Taulukoissa vuorokausi ilmoittaa istutteen pitoajan  
kaniineissa, BL on istuttamattoman sauvan eli lähtöarvo,

E on taivutusmoduuli, S on taivutuslujuus (psi, murtolujuus) ja r on muodonmuutos taivutuksessa (% , murtopisteessä). Kullekin täyteainepitoisuudelle, käsittelytavalle ja pitoajalle otettiin kaikkiaan 10 mittaustulosta mitatun ominaisuuden keskiarvoa ja standardipoikkeamaa laskettaessa, ellei toisin mainita. Joissakin tapauksissa oli saatavissa alle 10 tulosta joko siitä syystä, että näytteet murtuivat kaniinissa ennen poistoa tai yritettäessä kiinnittää näytteitä lujuusmittausta varten. Tässä tehdyt vertailut perustuvat taivutuslujuuden tarkasteluun.



Taulukko IV

Käsittelymenetelmä B - keitto vedessä & etyleenioksididi

Vrk	0% BaSO <sub>4</sub>			12,5% BaSO <sub>4</sub>			25% BaSO <sub>4</sub>		
	E	S	I	E	S	I	E	S	I
BL:	459 000	36 300	9,54	449 000	30 200	7,46	480 000	26 500	5,91
	+28 600	+7 490	+3,82	+18 400	+2 220	+0,46	+33 700	+1 410	+0,32
3:	72,5%	80,2%	110%	75,5%	87,1%	123%	65,4%	72,1%	113%
	+5,8%	+16,2%	+24,6%	+5,5%	+22,8%	+48,1%	+13,1%	+18,0%	+25,9%
7:	39,0%	35,0%	172%	51,7%	58,3%	142%	39,6%	46,4%	195%
	+7,6%	+10,4%	+60%	+7,6%	+3,1%	+22,3%	+7,9%	+6,7%	+64,0%
14:	9,35%	5,34%	83,4%	13,9%	15,1%	181%	11,0%	10,3%	145%
	+4,62%	+3,03%	+42,4%	+4,5%	+5,0%	+70,1%	+2,21%	+2,54%	+52,8%

Taulukko V

Käsittelymenetelmä C - säteilytys

Vrk	0% BaSO <sub>4</sub>			12,5% BaSO <sub>4</sub>			25% BaSO <sub>4</sub>		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	436 00 +15 400	52 700 +3 080	28,9 +7,74	430 000 +19 200	40 800 +1 340	11,1 +0,59	454 000 +31 200	35 900 +2 150	9,02 +0,54
7:	39,2% +6,2%	29,0% +2,5%	54,0% +7,3%	50,9% +6,2%	39,0% +6,1%	87,9% +20,7%	40,7% +7,2%	34,0% +3,8%	107% +22,7%
14:	8,9% +1,9%	4,3% +1,1%	31,7% +9,8%	12,9% +2,1%	7,6% +2,3%	74,1% +25,8%	9,9% +2,5%	6,4% +2,7%	73,2% +17,3%
21:	0,67% (n=1)	0,44% (n=1)	28,9%	3,81% +1,43%	1,11% +0,87%	30,0% +9,10%	3,52% +2,49%	0,83% +1,08%	33,6% +16,9%

Taulukko V (jatkoa)

Käsittelymenetelmä C - säteilytytys

Vrk	0% BaSO <sub>4</sub>			5,0 Mrad			12,5% BaSO <sub>4</sub>			25% BaSO <sub>4</sub>		
	E	S	I	E	S	I	E	S	I	E	S	I
BL:	447 000	49 000	22,7	426 000	37 400	9,91	462 000	34 300	8,39	462 000	34 300	8,39
	+28 000	+1 730	+2,66	+23 500	+1 330	+0,86	+27 500	+1 590	+0,70	+27 500	+1 590	+0,70
3:	74,3%	50,6%	36,9%	71,1%	81,6%	120%	67,3%	58,6%	85,7%	67,3%	58,6%	85,7%
	+6,8%	+15,9%	+9,9%	+7,7%	+10,5%	+2,2%	+10,8%	+11,7%	+11,8%	+10,8%	+11,7%	+11,8%
7:	38,7%	25,5%	59,5%	44,8%	36,6%	105%	34,4%	28,5%	110%	34,4%	28,5%	110%
(n=9)	+5,9%	+2,2%	+8,2%	+6,9%	+4,0%	+17,8%	+9,6%	+2,4%	+28,4%	+9,6%	+2,4%	+28,4%
14:	7,5%	2,4%	20,9%	11,5%	4,87%	52,4%	8,25%	2,97%	45,8%	8,25%	2,97%	45,8%
(n=7)	+2,7%	+1,2%	+8,6%	+1,86%	+2,91%	+32,4%	+2,90%	+1,33%	+20,7%	+2,90%	+1,33%	+20,7%

Taulukko V (jatkoa)  
 Käsittelymenetelmä C - säteilytyös

Vrk	0% BaSO <sub>4</sub>			10,0 Mrad			12,5% BaSO <sub>4</sub>			25% BaSO <sub>4</sub>		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	427 000 +30 500	47 000 +2 330	14,7 +1,63	432 000 +8 050	36 100 +1 690	9,44 +0,77	458 000 +35 500	31 100 +2 370	7,24 +0,49	458 000 +35 500	31 100 +2 370	7,24 +0,49
3:	76,8% +4,8%	29,4% +5,1%	32,8% +4,7%	72,2% +5,4%	43,8% +9,3%	59,3% +12,0%	62,7% +8,1%	40,5% +5,8%	71,3% +15,9%	62,7% +8,1%	40,5% +5,8%	71,3% +15,9%
7:	31,9% +11,6%	20,7% +3,9%	81,6% +18,2%	32,4% +4,6%	28,8% +2,7%	111% +14,6%	32,5% +7,8%	23,3% +3,2%	119% +27,3%	32,5% +7,8%	23,3% +3,2%	119% +27,3%
14:	6,42% +2,95%	1,40% +1,30%	21,9% +10,8%	7,36% +2,87%	2,45% +2,20%	36,3% +31,17%	4,34% +2,45%	1,46% +1,25%	37,6% +24,0%	4,34% +2,45%	1,46% +1,25%	37,6% +24,0%
												(n=9)

Taulukoissa III, IV ja V annettujen tulosten perusteella voidaan tehdä lukuisia päätelmiä. Mitä tulee vedessä keittämisen vaikutukseen, on havaittavissa, että 30 minuuttia vedessä keitetyillä näytteillä on yhtenäisesti pienempi  
5 lujuus kuin vertailunäytteellä sekä kullakin pitoajalla että lähtöarvoa mitattaessa. Sama riippuvuussuhde päti yleensä lähtölujuuden prosentuaaliseen säilymiseen; poikkeuksena seitsemän vuorokauden ajaksi istutettu täyteainetta sisältämätön näyte. Siten voidaan päätellä, että käsittely kie-  
10 huvalla vedellä alentaa polyglykolista valmistetuissa kirurgisissa rakenneosissa sekä luvuutta että lujuuden prosentuaalista säilymistä in vivo.

Lujuus in vivo vaihteli huomattavasti eri täyteainepitoisuuksilla, eikä ollut havaittavissa merkittäviä suuntauksia, vaikka lähtölujuudet alenivat yhtenäisesti täyteainepitoisuuden kasvaessa. Siten voidaan päätellä, että bariumsulfaattitäyteaineen pitoisuuden lisääminen alentaa lähtölujuutta, mutta vaikuttaa vain vähän lujuuden loppu-  
15 mispisteeseen eli kirurgisen rakenneosan kestoikään.

20 Koboltti-60-säteilytys johti lujuuden ja lähtölujuuden prosentuaalisen säilymisen alenemiseen annoksen kasvaessa. Lähtölujuuden pieneneminen ei ollut kuitenkaan niin suuri kuin muilla käsittelymenetelmillä, vaikka tyydyttävä lopputulos saavutettiin, so. lujuuden prosentuaalinen aleneminen in vivo. Samanlainen lujuus ja lujuuden aleneminen in  
25 vivo havaittiin näytteillä, jotka käsiteltiin koboltti-60-gamma-säteilyllä annoksina 2,5 tai 5,0 Mrad, verrattuna 30 minuutin keittämiseen vedessä. Säteilytetyillä näytteillä oli suurempi lähtölujuus ja niillä on havaittu olevan  
30 riittävä varastointikestävyys.

Kaikkein tyydyttävin keino alentaa polyglykolihaposta valmistettujen kirurgisten rakenneosien lujuuden säilymistä in vivo verrattuna tavanomaisiin etyleenioksidilla steriloituihin osiin on käsittely koboltti-60-gamma-sätei-  
35 lyllä. Nämä tulokset ovat yllättäviä ja odottamattomia, sillä

tiedetään, että polyglykolihapo reagoi säteilyyn eri tavalla kuin muut polymeerit. Lisäksi, vaikka käsittely kiehuvalle vedelle alentaa lujuutta, ei sillä saada aikaan stabiilisuutta, mikä on mahdollista puolestaan säteilytyksellä.

5 Vaikka käytetty täyteaine oli bariumsulfaatti, alan asiantuntijat tietävät, että täyteaineena voi olla kalsiumkarbonaatti, trikalsiumfosfaatti, magnesiumoksidi, lasihelmet ja muusta kuin polyglykolihaposta koostuvat kuidut.

10 Alan asiantuntijoille on myös selvää, että polymeeri voi olla pelkästään polyglykolihaposta muodostunut tai kopolymeeri, jonka yhtenä aineosana on polyglykolihapo. Kun polymeeri on kopolymeeri ja yksi sen polymeereistä on polyglykolihapo, voi toinen olla laktidi, laktoni, oksalaatti tai

15 karbonaatti. Laktidi voi olla polymaitohapoksi, laktoni epsilon-kaprolaktoni ja oksalaatti etyleenioksalaatti. Karbonaatti voi olla trimetyleenikarbonaatti. Kun polymeerit ovat kopolymeerejä ja yksi polymeereistä on polyglykolihapo, voi toinen polymeeri olla myös 1,4-dioksononi.

20 Vaikka keksintöä on esitelty erityisesti suolten yhdistämislaitteen avulla, on selvää, että se on sovellettavissa muihin polyglykolista valmistettuihin kirurgisiin rakenneosiin, kun halutaan, että osat hajoavat, so. fragmentoituvat, ennen kuin ne absorboituisivat. Siten keksintöä

25 voidaan soveltaa polyglykolihapoproteeseihin, kuten kirurgisiin pinteisiin ja hakasiin samoin kuin putkimaisiin tukirakenteisiin, istutteisiin ja ahtautumien hoitolaitteisiin sekä muihin kirurgisiin osiin, joiden suhteen saattaa olla toivottavaa lujuuden väheneminen tietyn ajan kuluessa

30 parantumisen aikana ennen itse polymeerin absorboitumista. Alan asiantuntijoille on myös selvää, että kuten tulokset osoittavat, tiettyjen käsittelyparametrien, kuten säteilytysvoimakkuuden ja annostusnopeuksien, vaihtelu voi muuttaa vaikutusta ominaisuuksien säilymiseen in vivo.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä biologisesti absorboituvasta polymeeristä, jossa on glykoliesterisidos, valmistetun kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi siten, että valvotusti vaikutetaan sen ominaisuuksien säilymiseen in vivo, t u n n e t t u siitä, että säteilytetään rakenneosaa sellaisella säteilyannostuksella ja sellainen aika, joka on riittävä alentamaan säädettävissä olevalla tavalla aikaa, joka tarvitaan rakenneosan hajoamiseen in vivo palasiksi, jotka voidaan poistaa tai jotka voivat kulkeutua pois elimistöstä niiden absorboitumatta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että säteilyannos on suurempi kuin sterilointiin tarvittava.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että säteilyannos on suurempi kuin 2,5 Mrad.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että säteilyannos on 2,5 - 10 Mrad.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että hajoaminen fragmenteiksi in vivo saadaan aikaan rakenneosan lujuuden alenemisella in vivo, jota on kiihdytetty säteilytyskäsitteilyllä, joka ei aiheuta merkittävää rakenneosan lujuuden alenemista ennen elimistöön istuttamista verrattuna säteilyttämättömän osan lujuuteen.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että polymeeri sisältää inerttiä täyteainetta korkeintaan noin 40 paino-%.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, t u n n e t t u siitä, että täyteaine on bariumsulfaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kirurgisen rakenneosan modifioimiseksi, tunnettu siitä, että polymeeri on polyglykolihappo.

## Patentkrav

1. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
strukturelement, vilket framställts av en bioabsorberbar  
5 polymer med en glykolesterbindning, så att man på ett  
kontrollerbart sätt påverkar bibehållandet av dess egen-  
skaper in vivo, k ä n n e t e c k n a t därav, att ele-  
mentet underkastas en bestrålningsbehandling i en sådan  
dos och under en tid, som är tillräcklig att på ett kon-  
10 trollerbart sätt minska tiden, som behövs för elementet  
att undergå sönderfall in vivo i fragment, vilka kan av-  
lägsnas från eller transporteras bort från kroppen utan  
absorption.

2. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
15 strukturelement enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att bestrålningsdosen är större än den som  
behövs för sterilisering.

3. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
strukturelement enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
20 n a t därav, att bestrålningsdosen överstiger 2,5 Mrad.

4. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
strukturelement enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att bestrålningsdosen är 2,5 - 10 Mrad.

5. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
25 strukturelement enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att sönderdelningen i fragment in vivo ås-  
tadkoms genom förlust av hållfastheten in vivo hos struk-  
turelementet, vilken förlust accelererats genom bestrål-  
ningsbehandlingen, som inte förorsakar väsentlig förlust  
30 av hållfastheten hos elementet före implantationen i krop-  
pen, i jämförelse med ett icke-bestrålningsbehandlat ele-  
ment.

6. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
strukturelement enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
35 n a t därav, att polymeren innehåller ett inert fyllme-  
del i en mängd av högst cirka 40 vikt-%.

7. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
strukturelement enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att fyllmedlet är bariumsulfat.

5 8. Förfarande för modifiering av ett kirurgiskt  
strukturelement enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att polymeren är polyglykolsyra.