



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132784

(51) Int. Cl.² A 61 L 17/00

(21) Patentsøknad nr. 820/71
(22) Inngitt 04.03.71
(23) Løpedag 04.03.71

(41) Alment tilgjengelig fra 16.11.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 29.09.75
(30) Prioritet begjært 13.05.70, USA, nr. 36797

(54) Oppfinnelsens benevnelse Suturer og andre midler for anvendelse til
å forene eller støtte levende vev og ben.

(71)(73) Søker/Patenthaver ETHICON, INC.,
Somerville, N.J., USA.

(72) Oppfinner SCHNEIDER, Allan Kenneth,
Wilmington, Del., USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår suturer og andre midler for anvendelse for å forene eller støtte levende vev og som er absorberbare uten å bevirke uheldig vevreaksjon, men som er i det vesentlige dimensjonsstabile i legemet.

Fra U.S. patentskrifter 3.225.766 og 3.044.942 er det kjent å fremstille poly- β -hydroxysmørsyre ad biologisk vei, og det er angitt at forbindelsen kan anvendes til suturer og medisinske filmer. Dette er en tungvint og dyr fremstillingsmetode og vanskeliggjør en god kontroll av egenskapene av den dannede polymer.

Det førstnevnte patentskrift omtaler også poly- β -hydroxypropionsyre, og det angies at absorpsjonen fant sted i løpet av 8 uker for poly- β -hydroxypropionsyre, men ikke for poly- β -hydroxy-

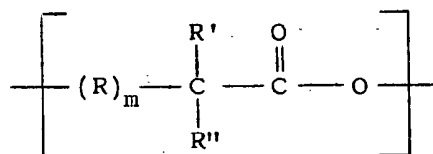
132784

2

smørsyre. Forsøk med strukne poly- β -hydroxypropionsyrefibre fremstilt av innehaveren av nevnte patenter, viste at disse fibre ikke ble absorbert i løpet av 180 dager, og de viste bare delvis absorpsjon etter 1 år.

Suturer av polyglycolidmateriale er kjent fra britisk patentskrift 1.043.518. Fremstillingen av polyglycolidmaterialet til disse suturer er beskrevet i U.S. patentskrift 2.688.162. Fibre av dette materiale med diameter 175 - 225 μ implantert subcutant i rotter viste etter 7 dager ingen strekkfasthet, hvilket er for lite da der kreves at minst 50% av den opprinnelige strekkfasthet er tilbake 10 - 14 dager etter implantering.

Fra norsk patentskrift 117.495 er kjent suturer og andre midler for anvendelse for å forene eller støtte levende vev og som er absorberbare uten å bevirke uheldig vevreaksjon, men som er i det vesentlige dimensjonsstabile i legemet, som er karakterisert ved at de inneholder eller består av en syntetisk polylactid-copolymer inneholdende 85 - 98,5 vekt% av gjentatte enheter av en antipode av α -hydroxypropionsyre og 1,5 - 15 vekt% av gjentatte enheter av formelen:



hvor R er lavere alkyl, R' er hydrogen eller lavere alkyl, og m er 0 eller 1, idet når m er 0, er R'', som kan være lik eller forskjellig fra R', hydrogen eller alkyl med inntil 22 carbonatomer, med det forbehold at av R' og R'' kan ikke den ene være hydrogen eller den annen samtidig methyl, og når m er 1, er R'' hydrogen eller lavere alkyl, idet polylactidet har en egenviskositet på minst 1,0 ved 0,1% konsentrasjon i benzen ved 25°C og mister minst 20% av sin vekt ved behandling med kokende vann i 100 timer, og har en strekkfasthet på 1750 - 7030 kg/cm².

Blant de krav som stilles til det ideelle absorberbare suturprodukt, er at det kan håndteres riktig, det bør ligne og holde vevet for riktig legning med minst mulig skade, det bør ikke rive vevet, det bør ha tilstrekkelig strekkfasthet, det bør være kontrollerbart jevnt i egenskaper, innbefattende dimensjonsstabilitet i legemet, det må kunne steriliseres, det bør være absorberbart av

levende vev, fortrinnsvis med konstant hastighet uansett stedet i legemet og pasientens tilstand uten å bevirke slike ugunstige vevreaksjoner som isolering (walling off), granulasjon, for sterk utskillelse av vevsvæske, etc., og det bør endelig kunne knyttes og beholde kirurgiske knuter riktig.

Foreliggende oppfinnelse tilfredsstiller de ovennevnte krav i bemerkelsesverdig grad ved å fremskaffe høyt orienterte, meget sterke filamenter av copolymerer av α -hydroxypropionsyre og α -hydroxyeddiksyre, hvilke filamenter har utmerket dimensjonsstabilitet i legemsvev og fortrinnsvis trekker seg sammen mindre enn 10% i en empirisk prøve i hvilken filamentene neddykkes i vann ved 37°C i 24 timer.

Foreliggende oppfinnelse angår suturer og andre midler for anvendelse for å forene eller støtte levende vev og ben, og som er absorberbare uten å bevirke uheldig vevreaksjon, og som er i det vesentlige dimensjonsstabile i legemet, og inneholder eller består av en syntetisk polylactid-copolymer med gjentatte enheter avledet av en antipode av α -hydroxypropionsyre og av gjentatte enheter av en α -hydroxy-lavere alkansyre, idet polylactidet har en egenviskositet på minst 1,0 ved 0,1% konsentrasjon i et egnet oppløsningsmiddel ved 25°C , og mister minst 20% av sin vekt ved behandling med kokende vann i 100 timer, og har en strekkfasthet på $1750 - 7030 \text{ kg/cm}^2$, og er karakterisert ved at polylactid-copolymeren inneholder 65 - 85 vekt% av gjentatte enheter av en antipode av α -hydroxypropionsyre og 15 - 35 vekt% av gjentatte enheter av hydroxyeddiksyre.

Ved monofilamentsuturer bør innholdet av hydroxyeddiksyreenheter ikke overstige 30 vekt% av hensyn til strekkfastheten, men ved snodde suturer kan innholdet av hydroxyeddiksyreenheter være opptil 35 vekt%.

Suturen ifølge oppfinnelsen fremstilles fortrinnsvis ved at en syntetisk polylactid-copolymer inneholdende 65 - 85 vekt% av gjentatte enheter av en antipode av α -hydroxypropionsyre og 15 - 35 vekt% av gjentatte enheter av hydroxyeddiksyre hvor polylactidet har en egenviskositet på minst 1,0 ved 0,1% konsentrasjon i et egnet oppløsningsmiddel ved 25°C , og mister minst 20% av sin vekt ved behandling med kokende vann i 100 timer, og har en strekkfasthet på $1750 - 7030 \text{ kg/cm}^2$, smelteekstruderes gjennom en spinnedyse, og at de dannede filamenter derpå i et eller to trinn strekkes til 4 - 11 ganger sin opprinnelige lengde for å bevirke orientering og øke strekkfastheten. De dannede orienterte filamenter er sterke og bibeholder meget av sin styrke ved knytning med kirurgiske knuter.

For ytterligere å forbedre filamentenes dimensjonsstabilitet

og særlig bibeholdelsen av strekkfastheten, kan de underkastes en oppvarmningsbehandling. Denne valgfrie oppvarmningsbehandling utføres ved å oppvarme filamentene mens de holdes stort sett stramme, til 60 - 150°C, og derpå tillate dem å avkjøle til værelsetemperatur (25°C), mens de holdes stramme. Oppvarmningen utføres fortrinnsvis i så lang tid at filamentet oppviser mindre enn 10% krympning ved påfølgende neddykning i vann av 37°C i 24 timer uten strekk. Dette varmebehandlingstrinn krever vanligvis fra 0,5 - 5 minutter til opptil 1 uke.

Et filament som består ovenstående krympningsprøve (37°C), undergår praktisk talt ingen krympning når det anvendes som en sutur i kontakt med legemsvev. Betingelsene ved denne prøve er beregnet på å gi et hurtig in vitro mål for dimensjonsstabiliteten av filamentene som kan overføres til deres nytte som suturmateri-aler. I denne forbindelse bør det nevnes at strekningsbetingelsene har innflytelse på krympningen. Videre har det vist seg at de filamenter som viser liten krympning i 24 timer ved 37°C, har relativt liten krympning når de implanteres i et dyrelegeme.

Da en suturs funksjon er å holde overskåret vev inntil legningen er vel fremskredet, og for å forhindre adskillelse som følge av bevegelse eller mosjon, bør suturen ha tilstrekkelig styrke. Det er særlig viktig at styrken bibeholdes når knuter knytes og under selve tilstramningen av en egnet knute.

Filamentene av lactid-copolymerer i høymolekylær orientert form er ualminnelig sterke og mest betydningsfullt bibeholder de en stor del av sin styrke på knutepunktet.

Egenviskositeten av det spundne filament, dvs. det orienterte filament, kan være noe lavere enn for masse-copolymeren, idet der under ekstruderingsoperasjonen kan inntre noen nedbrytning av copolymeren avhengig av ekstruderingsbetingelsene. Hvis suturene steriliseres ved høyenergibestråling, kan der skje en ytterligere nedsettelse av molekylvekten av copolymeren med derav følgende nedsettelse av strekkfasthet. Ved imidlertid å gå ut fra polylactid-copolymerer med egenviskositeter på minst 1, er suturene som fremstilles fra disse, helt tilfredsstillende hvis nedbrytningen under sterilisering nedsettes til et minimum, selv om der kan inntre noen nedsettelse i egenviskositet på grunn av ekstrudering og orientering. Filamentene ifølge oppfinnelsen er dessuten kjennetegnet ved sitt hydrolyseforhold og absorberbarhet. Ved behandling med kokende vann i 100 timer taper de minst 20, og fortrinnsvis

minst 50% av sin vekt. Ved behandling med kokende vann i 50 timer taper copolymerene minst 8% av sin vekt, og fortrinnsvis taper de minst 35% av sin vekt.

Ved å variere typen og mengden av comonomer som anvendes, kan hastigheten av hydrolysen (absorpsjon) av suturen reguleres. I motsetning til de meget variable absorpsjonshastigheter for catgut, er absorpsjon av polylactid-copolymerer relativt mer uavhengig av det sted i legemet hvor det anvendes, og av pasientens tilstand. Da hydrolyse-hastigheten for en spesiell polylactid-copolymer er konstant ved en fast temperatur, f.eks. ved 37°C, kan absorpsjonen påskyndes ved å anvende forskjellige copolymerer.

Absorpsjonshastigheten av en copolymer av L(-)-lactid og glycolid øker således med økende mengder av glycolid i polymerkjeden.

Som allerede nevnt, er høy strekkfasthet en meget ønskelig egenskap for sutmateriale. Filamentene ifølge foreliggende oppfinnelse kjennetegnes ved at de har en strekkfasthet på minst 1760 kg/cm², fortrinnsvis over 2810 kg/cm². Noen har strekkfastheter som går opp til 7030 kg/cm². Deres knutestyrke, uttrykt i kg trekk, overstiger minimumsgrensene fastlagt for absorberbare suturer i U.S. Pharmacopoea, dvs. fra 0,057 kg for et 0,025 - 0,050 mm filament til 11,340 kg for et 0,91 - 1,02 mm filament.

Ved fremstilling av copolymerene fra hvilke suturene ifølge oppfinnelsen fremstilles, anvendes den passende intermolekylære cykliske ester (lacton) av hydroxysyren. Disse kan avledes fra ren D(-)- eller L(+)-melkesyre, den optisk inaktive DL-melkesyreblending, en hvilken som helst ønsket blanding av ren D(-)- og L(+)-melkesyre, og hydroxyeddiksyre.

I alminnelighet foretrekkes det for innføring av gjentatte lactidenenheter i copolymeren å anvende som utgangsmateriale et lactid avledet fra enten den rene L(+)-syre eller ren D(-)-syre fordi polymerene som erholdes fra disse, har et høyere smeltepunkt enn dem som avledes fra DL-syreblendingene, er meget mindre følsomme overfor vann, er sterkere og har en høyere grad av krystallinitet. Eksempelvis smelter polylactidene fra DL-syren ved 130 - 140°C, mens de fra L(+)-syren smelter ved 145 - 175°C. Polylactidene fra L(+)-syren eller D(-)-syren er mindre følsomme overfor alkohol, et vanlig anvendt steriliseringsmiddel i kirurgi, enn de

fra DL-syren. L(+)-formen er lettere tilgjengelig enn D(-)-syren og er derfor særlig foretrukket. De forskjellige lactider kan fremstilles fra de tilsvarende melkesyrer ved en rekke kjente metoder innbefattende den som er beskrevet i U.S. patent nr. 2.703.316.

Ved fremstilling av copolymerer innføres de gjentatte enheter avledet fra comonomerene omtalt ovenfor, ved anvendelse av de passende cykliske estere. For gjentatte enheter avledet fra α -hydroxysyrer er disse vanligvis de intermolekylære cykliske estere inneholdende 6-leddede ringer, f.eks. glycolid.

Copolymerfilamentene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være vevet, flettet eller strikket, enten alene ellersammen med ikke-absorberbare fibre som nylon, polypropylen, "Orlon", "Dacron" eller "Teflon", under dannelselse av rørformige strukturer som har anvendelse ved kirurgisk reparasjon av arterier, vener, kanaler, oesophagi og lignende. Fremstillingen av slike rørformige strukturer hvori veggene av rørene er fremstilt av absorberbare og uabsorberbare tråder, er beskrevet i U.S. patenter nr. 3.304.557, 3.108.357 og 3.463.158. Da polylactidfilamentene er termoplastiske, kan slike rørformige innpodninger krympes på en dor ved forhøyet temperatur og ved avkjøling til værelsetemperatur vil de bibeholde krympningen.

Der kan fremstilles rørformige strukturer av polylactidfilamentene som er motstandsdyktig mot radial sammentrykning og ekspansjon ved å påføre en skrueformig vikling av polypropylenmonofilament rundt den utvendige overflate av røret og smelte polypropylenet for å forene den skrueformige vikling med polylactidfilamentene i den utvendige overflate av røret som illustrert i U.S. patent nr. 3.479.670.

Copolymerene ifølge oppfinnelsen er også nyttige ved fremstilling av støptefilmer og andre kompakte kirurgiske hjelpemidler som sclerale sammenkoblingsproteser. Således kan sylindriske pinner, skruer, forsterkningsplater, etc., fremstilles av den støpte copolymer med in vivo absorpsjonsegenskaper avhengig av copolymersammensetningen og molekylvekten.

Oppfinnelsen vil fremtre klarere av den følgende detaljerte beskrivelse i sammenheng med den vedlagte tegning.

Fig. 1 viser i perspektiv en nål-suturkombinasjon.

Fig. 2 viser i perspektiv en sutur-nålkombinasjon i en hermet-

isk forseglet beholder.

Fig. 3 viser en skrue fremstilt av copolymeren ifølge oppfinnelsen.

Fig. 4 viser et snitt av et sammensatt garn inneholdende filamenter av forskjellig sammensetning.

Fig. 5 viser et oppriss av et strikket tekstil.

Ved fremstilling av filamentene ifølge oppfinnelsen er det viktig å anvende copolymerer fremstilt fra meget rene lactider. For utmerkede resultater bør f.eks. L(-)-lactid ha et smeltepunkt på minst 96°C og en spesifikk dreining over -295° . Polymerisasjonen utføres ved å oppvarme lactidet over dets smeltepunkt, men under ca. 215°C i nærvær av et flerverdig metalloxyd eller forbindelse derav, under vannfrie betingelser i en inert atmosfære.

Særlig nyttige katalysatorer er zinkoxyd, zinkcarbonat, basisk zinkcarbonat, diethylzink, titan-, magnesium- eller bariumforbindelser, blyglette, stannooctoat og lignende.

Mengden og typen av katalysatorer som anvendes, bestemmer den spesielle temperatur og tid som kreves for å danne polymer som er nyttig for fremstilling av filamentene ifølge oppfinnelsen. Mengden kan således være så lav som 0,001 vekt% eller så høy som 2 vekt%. Som regel gjelder det at jo lavere mengde av katalysatorer er, desto lengre tid kreves for å frembringe polymer av en gitt egenviskositet og, omvendt, jo høyere katalysatorkonsentrasjonen er, desto kortere er tiden. Den beste balanse oppnås vanligvis ved anvendelse av fra 0,02 vekt% til 1 vekt% katalysator.

I alminnelighet er det ønskelig å røre om reaksjonsblandingen kontinuerlig under polymerisasjonen for å frembringe en homogen polymer med god omdannelse og å utføre reaksjonen i to trinn, idet det første utføres ved en lavere temperatur enn det annet eller sluttrinnet. Andre fremgangsmåter som de som er angitt i U.S. patenter 2.703.316 og 2.758.987, kan anvendes ved fremstilling av polymerene.

Det følgende er en kort beskrivelse av en fremgangsmåte ved fremstilling av copolymeren som kan anvendes for fremstilling av filamentene ifølge oppfinnelsen: Lactid, rensed ved flere krystallisasjoner fra carbontetraklorid, anbringes med comonomeren i en omhyggelig tørret reaktor forsynt med en rørestav, nitrogeninnløpsrør og tørrerør fortrinnsvis fylt med vannfritt magnesiumsulfat eller calciumklorid. Nitrogen tørret ved å føre det gjennom vannfritt

magnesiumsulfat eller calciumklorid innføres like over reaksjonsblanding, og oppvarming og omrøring begynnes. Når temperaturen på reaksjonsblanding har nådd ca. 100°C , erstattes nitrogeninnløpet med et termometer, og fra 0,001 til 2 vekt% av et oxyd eller salt av et metall fra gruppe II med atomnummer 12 - 56, eller blyglette, tilsettes. Oppvarmingen fortsettes inntil polymeren har en egenviskositet på minst 1 ved 0,1% konsentrasjon i benzen ved 25°C . Dette kan kreve fra noen få minutter opptil 25 timer eller mere, avhengig av den anvendte katalysator.

Polymer fremstilt som ovenfor, kan passende behandles videre ved å skjæres opp i småstykker, oppløse disse i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. benzen, toluen eller xylen, og polymeren felles ved å helle oppløsningen i et stort volum av et ikke-oppløsningsmiddel for polymeren, fortrinnsvis hexan. Den felte polymer fjernes ved filtrering, overføres til et blandeapparat, og et ikke-oppløsningsmiddel for polymeren tilsettes. Blandeapparatet settes i gang, og etter at en homogen blanding er erholdt, filtreres blandingen. Polymeren får lov til å tørre på filteret og overføres så til en vakuumnovn. Etter tørring over natten ved 100°C taes polymeren ut av ovnen og får lov til å kjøle til den omgivende temperatur.

Som allerede nevnt, kan copolymermaterialet overføres til filamenter ved smelteekstrudering og også ved spinning fra oppløsning. Diameteren av de erholdte filamenter kan være så liten som 0,025 mm eller mindre for de individuelle tråder som oppbygger multifilamentgarn, og så store som 1,14 mm for meget tykke monofilamentsuturer. I alminnelighet vil imidlertid ikke filamentene ifølge oppfinnelsen ha en diameter over 0,51 - 0,64 mm. Monofilamenter med diameetre på 0,025 - 0,51 mm og multifilamentgarn med individuelle filamenter på fra mindre enn 0,006 til 0,076 mm i diameter foretrekkes.

Spinning og strekning kan gjøres en eller flere ad gangen. For å fremstille multifilament snodde suturer kan der anvendes enten monofilamenter eller grupper av filamenter for å sno.

Spinnedyser med dyseåpninger på 0,013 mm eller mere, f.eks. opptil 3,8 mm, er egnet for spinning av monofilamenter. Ved spinning fra oppløsning kan oppløsningen enten ekstruderes i en atmosfære oppvarmet til eller over kokepunktet for oppløsningsmidlet eller i et ikke-oppløsningsmiddel for polymeren, f.eks. hexan.

Efter spinning strekkes polylactid-copolymerfilamentene for å

bevirke orientering og forbedre strekkfastheten. Dette gjøres ved å strekke (permanent forlenge) filamentene ved en temperatur mellom 50 og 140°C, fortrinnsvis mellom 90 og 135°C, idet det foretrukne strekkforhold er fra 3:1 til 11:1. Strekningstrinnet kan utføres i ett eller flere trinn, i luft eller i et bad inneholdende et flytende ikke-oppløsningsmiddel for polymeren, f.eks. glycerol eller vann. Denne strekning bevirker en markert økning i strekkfasthet og molekylær orientering, målt ved røntgen-orienteringsvinkelen.

Efter strekningen kan filamentene underkastes en oppvarmningsbehandling. Dette kan utføres ved å føre de orienterte filamenter fra en materull til en opptagningsrull og oppvarme filamentene mellom rullene, idet opptagningsrullen roterer med en hastighet som varierer fra den samme hastighet som materullen til en hastighet som er 4% lavere enn den for materullen. Ved det førstnevnte hastighetsforhold vil praktisk talt ingen krympning finne sted, og ved det annet hastighetsforhold vil krympning finne sted opptil 4% av lengden. Som følge av denne varmebehandling undergår filamentene praktisk talt ingen krympning under påvirkning av legemsvæsker når de anvendes som suturer.

Istedenfor å spinne polylactid-copolymeren til filamenter er det mulig å ekstrudere eller støpe det til filmer, og derpå strekke og varmebehandle disse. De således behandlede filmer kan skjæres opp i smale remser for anvendelse som suturer. Ved den foretrukne utførelsesform fremstilles suturene fra filamenter.

Som best vist i fig. 1, kan polylactidfilamentene 12 som skal anvendes til suturer, innføres i en boring i en nål 13 og festes sikkert ved sammenpresning for å danne en nål og suturkombinasjon.

Polylactidfilamenter, i motsetning til catgut, påvirkes uheldig av fuktighet og rørfremstillingsvæske. Av denne grunn pakkes polylactidproteser tørt i hermetisk forseglede pakninger hvorav en foretrukken form er vist i fig. 2. Fig. 2 viser en kirurgisk pakning betegnet generelt med 14, hvori er anbrakt en kveil med polylactidsutur 12 hvis ene ende er festet til en nål 13. Nålen og suturen er anbrakt i en forsenkning 16 som er evakuert og fylt med en tørr atmosfære som nitrogen. Pakningen fremstilles av to ark aluminiumfolie eller aluminiumfolie-plastlaminatmateriale og varme- forsegles eller bindes sammen med klebemiddel ved flensen 18 for hermetisk å forsegle hulrommet og isolere innholdet av pakningen fra den utvendige atmosfære.

Mindre mengder av inerte tilsetninger, som farvematerialer og myknere, kan inkorporeres i suturene ved å blandes med copolymerene på kjent vis. En rekke myknere, som f.eks. glyceryltriacetat, ethylbenzoat og diethylfthalat, kan anvendes med fordel. Foretrukne myknere er dibutylfthalat og bis-2-methoxyethylfthalat. Mengden av mykner kan variere fra 1 - 40 vekt% beregnet på polymeren. Mykneren ikke bare gjør filamentene mere bøyelige og lettere å behandle, men hjelper også ved spinningen. Ved uttrykket "inert" menes materialer som er kjemisk inerte overfor copolymeren, og som er inerte overfor levende vev, dvs. ikke har noen uheldig virkning som omtalt i begynnelsen av beskrivelsen.

Eksempel 1

Veiede mengder av L(-)-lactid som smeltet ved 98 - 99°C og hadde en spesifikk dreining (natrium D-linje) ved 25°C på -295 til -300, og glycolid (smeltepunkt 82,8 - 84,5°C) ble blandet i mengdene angitt nedenfor og tilsatt til et sylindrisk rør inneholdende stannooctoat-katalysator og en magnetisk rørestav. Etter forsegling under 110 mm kvikksølvtrykk ble karet oppvarmet ved 105°C i 96 timer under magnetisk omrøring, hvorved man fikk en sylinder av fast copolymer. I hvert tilfelle ble der brukt 0,0039 mol (0,1580 g) stannooctoat som katalysator. Monomer/initiatorforholdet (A/I) var 1500.

De reagerende mengder og mol% av comonomerene som ble undersøkt i dette eksempel, er angitt i følgende tabell:

Tabell I

Glycolid				Lactid			
Mol %	Gram	Mol	Vekt%	Mol %	Gram	Mol	Vekt%
20	13,3	0,116	16,6	80	66,6	0,46	83,4
25 ^A	19,1	0,163	23,7	75	71,4	0,49	76,3
30	20,2	0,17	25,7	70	58,4	0,41	74,3
35	23,6	0,20	30,1	65	54,7	0,38	69,9
40	26,7	0,23	34,6	60	50,4	0,35	65,4
45	30,2	0,26	39,6	55	46,1	0,32	60,4
50	33,6	0,29	44,6	50	41,8	0,29	55,4
54	39,2	0,34	49,4	46	40,1	0,28	50,6
70	47,1	0,41	65,2	30	25,1	0,17	34,8

^AUnder anvendelse av 0,1780 g katalysator.

En lignende serie forsøk ble utført under anvendelse av tetra-fenyltinn som katalysator ved et A/I på 2000 med lignende resultater.

Hver copolymer (fra 20 mol% glycolid til 70 mol% glycolid) ble ekstrudert under trykk ved en temperatur på 10° - 220°C gjennom en 0,89 mm dyse. Den ekstruderte fiber hadde en diameter på 0,84 - 0,91 mm og ble trukket til 5 ganger sin opprinnelige lengde. De ekstruderte fibre ble varmebehandlet ved 70° - 85°C under trekningen.

Man fikk således sterke, spenstige fibre med utmerket strekkfasthet og tørrknutestyrke, og de fysikalske egenskaper for disse fibre er angitt i nedenstående tabell:

132784

12

Tabell II

Mol % Glycolid	Diameter μm	Rett strekk kg	Diameter μm	Tørrknute- styrke kg	Initia- tor	K/S
20	404	4,34	391	2,70	Ph	0,62
20	315	2,99	333	2,05	O	0,68
25	373	4,15	386	3,00	O	0,73
30	368	3,94	386	1,89	Ph	0,48
30	383	4,21	383	2,49	O	0,60
35	371	4,63	368	2,62	O	0,56
40	363	3,80	361	2,88	Ph	0,75
40	361	4,63	363	2,51	O	0,54
45	358	5,17	358	2,58	O	0,50
50	376	4,54	373	3,25	Ph	0,72
50	358	5,08	351	2,76	O	0,54
60	361	2,39	356	2,62	Ph	0,94

Ph = tetrafenyltinn, monomer/initiator-forhold = 2000

O = stannooctoat, monomer/initiator-forhold = 1500

K/S = tørr knute/rett strekk-forhold

Den biologiske oppførsel av L(-)-lactid/glycolid-copolymerene fremstilt i dette eksempel er oppsummert i tabell III. Stykker av suturmateriale ble implantert subcutant i rotter og fjernet ved forskjellige intervaller for å bestemme forandringer i strekkfasthet og diameter. En stor økning i diameteren av en sutur etter implantering er en indikasjon på krympning (dimensjonal ustabilitet).

Tabell III

Glycolid Mol %	Dager efter implantering				
	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>15</u>
20 strekkfasthet (kg)	4,58	3,99	2,59	1,95	1,81
20 diameter (μ m)	376	391	396	417	366
25 strekkfasthet (kg)	4,58	3,99	1,81	1,50	0,91
25 diameter (μ m)	381	399	391	396	378
30 strekkfasthet (kg)	4,67	4,22	2,00	1,36	0,82
30 diameter (μ m)	384	467	577	597	615
35 strekkfasthet (kg)	4,58	2,72	0,73	-	-
35 diameter (μ m)	315	660	886	-	-
40 strekkfasthet (kg)	4,35	1,54	1,45	0,0	-
40 diameter (μ m)	356	859	950	968	-
50 strekkfasthet (kg)	4,49	1,50	0,64	0,0	-
50 diameter (μ m)	381	904	1001	1057	-
60 strekkfasthet (kg)	2,54	1,27	0,09	-	-
60 diameter (μ m)	358	767	925	-	-

Eksempel 2

54,7 vektdeler L(-)-lactid (0,38 mol) som smeltet ved 98° - 99°C og med en spesifikk dreining (natrium D-linje, 25°C) på -295 til -300 ble blandet med 23,6 vektdeler (0,20 mol) glycolid (smeltepunkt 82,8° - 84,5°C) og 0,0039 mol (0,158 vektdeler) stannooctoat i en tørr Pyrex glasskolbe inneholdende en rørestav under tørr nitrogen. Monomer/initiatorforholdet (A/I) var 1500. Glasskolben ble forseglet under 110 mm kvikksølvtrykk, og karet ble opphetet ved 105°C i 96 timer under magnetisk omrøring, hvorved man fikk en fast copolymer.

Den således erholdte 35 mol%-ige glycolid/lactid-copolymer ble ekstrudert under trykk ved forhøyet temperatur gjennom en 0,89 mm dyse og trukket til 5 ganger den opprinnelige lengde. Den ekstruderte fiber ble oppvarmet til 70 - 85°C under trekningen. Den biologiske oppførsel av denne 35 mol%-ige copolymer i rotter er angitt i tabell IV.

Tabell IV

	Dager efter implantering				
	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>15</u>
Strekkfasthet kg	4,54	4,04	1,91	1,41	0,18
Strekkfasthet kg/cm ²	4213	3747	1772	1308	169

132784

14

En 35 mol%-ig copolymer, fremstilt som beskrevet ovenfor, kan ekstruderes til en stav som kan orienteres ved strekning 3x ved forhøyet temperatur. Den således dannede stav vil ha en strekkfasthet over 1750 kg/cm^2 .

Skjønt foreliggende oppfinnelse er illustrert ved monofilamenter, kan produktene ifølge oppfinnelsen også fremstilles i form av multifilamenter som kan snoes til suturer. Filamenter egnet for snoing med en diameter i området $0,006 - 0,076 \text{ mm}$ kan bekvemt fåes ved tørrspinning av en L(-)-lactidpolymer oppløst i et egnet oppløsningsmiddel. Fremstillingen av en snodd nr. 2/0 sutur fra multifilament erholdt ved tørrspinning av en L(-)-lactid-copolymer er illustrert i det efterfølgende eksempel.

Eksempel 3

En rundbunnet Pyrex kolbe med en lang hals ble omhyggelig rengjort, flammestørret, evakuert og spylt to ganger med tørr nitrogen. I kolben ble innført under en tørr nitrogenatmosfære:

231,42 deler glycolid	(sm.p. $82,8 - 84,5^\circ\text{C}$)	30,19 vekt%
533,52 deler L(-)-lactid	(sm.p. $98^\circ - 99^\circ\text{C}$)	69,61 vekt%
1,5558 deler stannooctoat		0,20 vekt%

Kolben ble evakuert til 125 mm trykk og oppvarmet ved 105°C i 66 timer. Den således erholdte polymer (egenviskositet i 0,1% kloroformoppløsning = 3,2 - 3,4) ble oppløst i tørr 1,1,2-triklor-ethan (destillert fra fosforpentoxyd), hvorved man fikk en klar 8 vekt%-ig oppløsning (masseviskositet 1600 poise).

Spinnevæsken (8%-ig oppløsning) ble oppvarmet til 90°C og ekstrudert gjennom et 10 hulls $0,13 \text{ mm}$ spinnehode (kapillarlandlengde/diameter = 2,4) med en hastighet på 3 milliliter pr. minutt inn i en oppvarmet kolonne 4,6 m lang og 15 cm i diameter. Temperaturen inne i den oppvarmede kolonne varierte fra 128°C ved bunnen til 142°C ved toppen, og kolonnen ble spylt med varm nitrogen ($131 - 134^\circ\text{C}$) med en hastighet på 142 l pr. minutt. De ekstruderte filamenter ble tatt opp på en spole med en lineær hastighet på 46 m pr. minutt. Egenviskositeten av filamentmaterialet var 3,4, hvilket viste ingen nedbrytning under spinneprosessen. Copolymerfilamentet var glinsende av utseende og hadde følgende fysikalske egenskaper:

Strekkfasthet	1,0 g/den
Forlengelse	530%
Elastisitetsmodul	24 g/den

Filamentet inneholder ca. 1,5% gjenværende oppløsningsmiddel.

Garnet fra opptaksspolen ble seksdoblet til 60 filamenter og trukket 4,5 ganger ved 75°C og 7,6 m pr. minutt innføringshastighet gjennom en rørformig ovn som ble spylt med nitrogen. De trukne garn fremstilt som beskrevet ovenfor, hadde følgende fysiske egenskaper:

Strekkfasthet	2,8 - 3,3 g/den
Forlengelse	26%
Elastisitetsmodul	50 g/den

De individuelle filamenter hadde en strekkfasthet på ca. 4,8 - 5,0 g/den, en forlengelse på ca. 38% og en elastisitetsmodul på ca. 45 g/den. Garnet ble snodd til en nr. 2/0 snodd sutur, pakket i en tørr atmosfære i en hermetisk forseglet beholder og sterilisert ved kobolt 60 gamma bestråling. In vivo absorpsjonsegenskaper for dette snodde suturmateriale i rotter er angitt i tabell V.

Tabell V

Strekkfasthet kg/cm². Dager efter implantering

<u>0</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>15</u>
2531	3304	2601	2250	2109

Det fremgår av en sammenligning av tabell IV og tabell V at den snodde struktur erholdt fra garn som er tørrspunnet fra et passende oppløsningsmiddel (eksempel 3) beholdt in vivo strekkfasthet i en lengre periode av gangen enn et smelteekstrudert monofilament med lignende sammensetning (eksempel 2). Forbedringen i in vivo strekkfasthet som oppvises av den tørrspundne snodde struktur, er slik at mengden av glycolid i lactid-copolymeren kan økes til 40 mol% (34,8 vekt% glycolid, 65,2 vekt% L-lactid). En copolymer-sutur av denne sammensetning (40 mol% glycolid, 60 mol% L-lactid) har en strekkfasthet og absorpsjonsegenskaper som svarer til dem for catgut.

Multifilamentgarn som inneholder polylactid-filamenter sammen med uabsorberbare filamenter av "Dacron", "Teflon", nylon, etc., er nyttige ved fremstilling av karinnpodninger. Et slikt multifilamentgarn er illustrert i fig. 4 hvor den absorberbare fiber er representert ved det skraverte fibertverrsnitt 19. I fig. 4 er fibre 20 ekstrudert fra lactid-copolymermaterialer som beskrevet ovenfor. Det relative forhold av absorberbare filamenter 20 og uabsorberbare filamenter 19 kan varieres for å få de absorpsjonsegenskaper som

ønskes i det vevede tekstil eller rørimplanteringer. Fremgangsmåter for vevning og krympning av karproteser er beskrevet i U.S. patent nr. 3.096.560.

Sammensatte tekstiler av absorberbare og uabsorberbare materialer fremstilt ved tekstilprosesser innbefatter vevning, strikking og fremstilling av ikke-vevede filter av fibre og er beskrevet i U.S. patent nr. 3.108.357 og 3.463.158. Lignende metoder kan anvendes ved fremstilling av kirurgiske hjelpemidler hvori uabsorberbare fibre er forenet med absorberbare fibre bestående av lactid-copolymerer. Den kirurgiske anvendbarhet av "bikomponentfilamenter" inneholdende absorberbare og uabsorberbare komponenter er beskrevet i U.S. patent nr. 3.463.158. Monofilamenter av lactid-copolymerer kan være vevet eller strikket under dannelsen av et absorberbart tekstil med strukturen illustrert i fig. 5, og har kirurgisk anvendelse ved brokkreparasjoner og til å støtte skadet lever, nyrer og andre innvendige organer.

Produktene ifølge oppfinnelsen er nyttige til kirurgiske anvendelser hvor et absorberbart hjelpemiddel eller støtte kreves, f.eks. ved dannelsen av kirurgisk nett, absorberbare fibre, kunstige sener eller bruskmateriale, og til andre anvendelser hvor et temporært hjelpemiddel under legning trenges. De kan også med fordel anvendes til å reparere brokk og til å forankre organer som er blitt løse.

P a t e n t k r a v

Suturer og andre midler for anvendelse til å forene eller støtte levende vev og ben, og som er absorberbare uten å bevirke uheldig vevreaksjon, og som er i det vesentlige dimensjonsstabile i legemet, og inneholder eller består av en syntetisk polylactid-copolymer med gjentatte enheter avledet av en antipode av α -hydroxypropionsyre og av gjentatte enheter av en α -hydroxy-lavere alkansyre idet polylactidet har en egenviskositet på minst 1,0 ved 0,1% konsentrasjon i et egnet oppløsningsmiddel ved 25°C, og mister minst 20% av sin vekt ved behandling med kokende vann i 100 timer, og har en strekkfasthet på 1750 - 7030 kg/cm²,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polylactid-copolymeren inneholder 65 - 85 vekt% av gjentatte enheter av en antipode av α -hydroxypropionsyre og 15 - 35 vekt% av gjentatte enheter av hydroxyeddiksyre.

132784

Fig. 1.

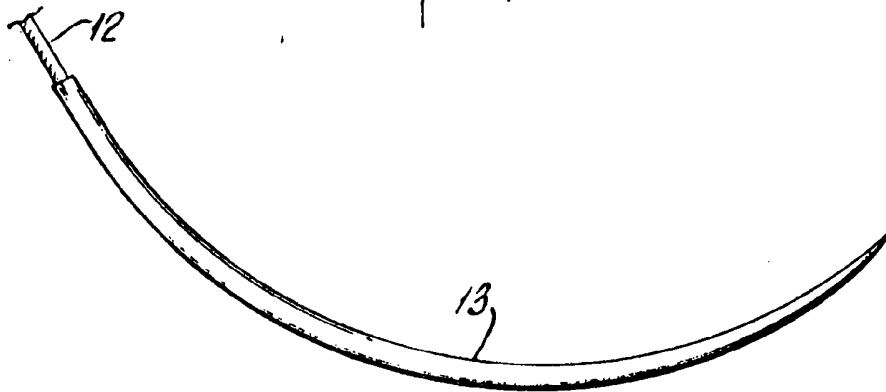


Fig. 2.

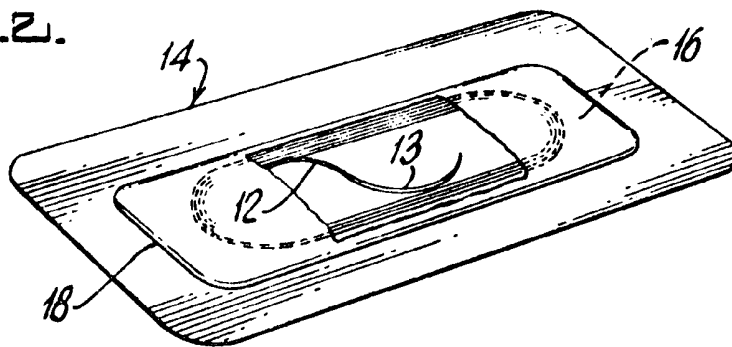


Fig. 3.

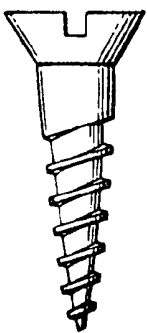


Fig. 4.

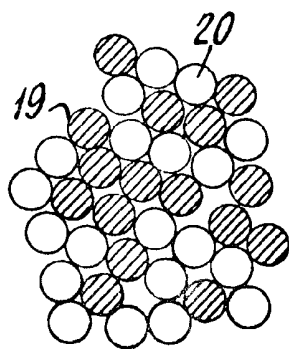


Fig. 5.

