

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 160409 B

(21) Patentansøgning nr.: 2961/84

(51) Int.Cl.⁵ A 61 L 17/00

(22) Indleveringsdag: 15 jun 1984

(41) Alm. tilgængelig: 17 dec 1984

(44) Fremlagt: 11 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 jun 1983 US 505137

(71) Ansøger: *AMERICAN CYANAMID COMPANY; Wayne; New Jersey, US

(72) Opfinder: Thomas Alexander *Fitter; US, Alan Lawrence *Kaganov; US, John Peter *Budris; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til modifikation af et kirurgisk strukturelement fremstillet ved støbning af en bioabsorberbar polymer

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 50215

(57) Sammendrag:

2961-84

De fysiske egenskaber af kirurgiske strukturelementer, der er fremstillet af bioabsorberbare materialer med en glycol-esterbinding, kan reguleres således, at hastigheden af styrketabet og nedbrydningen in vivo ændres, til opnåelse af desintegrering til fragmenter egnet til fjernelse fra eller passage gennem kroppen, uden at det er nødvendigt at vente til materialet er absorberet. Dette opnås ved en fremgangsmåde til modifikation af elementet ved forskellige kemiske og/eller fysiske behandlinger, fortrinsvis bestråling, eller kombinationer deraf, der har det resultat, at bioabsorberbare kirurgiske strukturelementer gøres mere kontrollable med hensyn til deres mønster for styrketab og nedbrydning.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til modifikation af et kirurgisk strukturelement fremstillet ved støbning af en bioabsorberbar polymer med glycolesterbindinger til kontrollerbart at bevirke en hurtig nedsættelse af dets trækstyrke in vivo.

Protese-anordninger af polyglycolsyre, der har mange nyttige medicinske anvendelser, er beskrevet i US-patentskrift nr. 3.620.218, 3.867.190 og 3.991.766. De dér beskrevne kirurgiske elementer udnytter den kendsgerning, at polyglycolsyre er bioabsorberbar, dvs. nedbrydes eller opløses i levende pattedyrvæv. Det anføres, at absorptions-hastigheden og korttidskravene til styrke af strukturelementerne varierer fra patient til patient og fra sted til sted i kroppen samt med massen af polyglycolsyreelementet. Generelt bør en absorberbar protese have en så høj del af sin oprindelige styrke som muligt i mindst 3 dage og undertiden i så meget som 15 dage eller mere og bør fortrinsvis være fuldstændig absorberet af muskelvæv i løbet af 45 til 90 dage eller mere. En fordel ved polyglycolsyre ved en særlig anvendelse, som er beskrevet i de nævnte patentskrifter, er, at den opløses fuldstændig i væv og efterlader minimalt eller intet tilbageværende arvæv.

Polylactidfilamenter og faste kirurgiske hjælpemidler er beskrevet i US-patentskrift nr. 3.636.956. I dette patentskrift anføres, at den indre viskositet af polymeren er lavere efter ekstrudering, da der kan forekomme en vis nedbrydning af polymeren. Det anføres også, at hvis suturer af materialet steriliseres ved højenergi-bestråling, kan der forekomme en yderligere nedsættelse af molekylvægten og en deraf følgende nedsættelse af trækstyrken. Behandling med kogende vand anføres at bevirke, at filamenterne taber i vægt.

Protese-strukturer er blevet fremstillet af to-komponentmaterialer. For eksempel beskrives der i US-patentskrift nr. 3.463.158 et stof af tokomponentfibre af polyglycolsyre og "Dacron". I US-patentskrift nr. 4.192.021

beskrives et protesemateriale bestående af en blanding af calciumphosfater og bionedbrydelige polymere. Det anføres, at både de uorganiske og organiske bestanddele af materialet er resorberbare og gradvis erstattes af endogent væv og anvendes som knogle-erstatning.

Det er hensigten med de kirurgiske elementer, der er beskrevet i de ovennævnte patentskrifter, at de skal absorberes af kroppen i løbet af et vist tidsrum. Imidlertid er der kirurgiske elementer, hvis funktion er at tjene som midlertidig strukturel understøtning, men uden gradvis erstatning eller indvækst af væv, og som ønskeligt fjernes fra indgrebsstedet efter at have opfyldt en funktion som understøtning i begyndelsen. Et typisk eksempel er en ringlignende anordning, der er anvendelig til understøtning af dele af tyktarmen, der skal anastomoseres. En sådan gastrointestinal eller tarm-anastomoseanordning er beskrevet og omhandlet i US-patentansøgning nr. 198.448 (indleveret 20. oktober 1980). Omend polyglycolsyre bevarer sin integritet in vivo i ca. 28 dage, er helingshastigheden større ved visse kirurgiske anvendelser, f.eks. i tyktarmen. Følgelig er den kirurgiske understøtning ikke længere nødvendig efter sårhelingsperioden.

Det kan være nødvendigt, at et implanteret kirurgisk element har en relativt høj begyndelsestrækstyrke efterfulgt af et relativt hurtigt tab af styrke og/eller en relativt høj nedbrydningshastighed. For eksempel kræves der af den gastrointestinale anastomoseanordning en relativt høj begyndelsestrækstyrke, men anordningen bør være væk i løbet af ca. 8-15 dage. Da anordningen ikke absorberes i løbet af dette tidsrum, selv om den er lavet af polyglycolsyre, må den fjernes på anden måde, såsom passage gennem kroppen. Dette opnås ved nedbrydning og passage af fragmenter af anordningen.

Fra EP patentskrift nr. 50.215 er det kendt, at fyldstofholdigt eller ikke-fyldstofholdig polyglycolsyre, som er blevet underkastet hydrolyse, kan anvendes til fremstil-

ling af kirurgiske elementer med modificerede in-vivo-egenskaber. Det anføres også i patentskriftet, at polymeren kan underkastes bestrålingsnedbrydning som supplement eller alternativ til den hydrolytiske behandling. Der anføres
5 imidlertid ingen detaljer vedrørende bestrålingsbehandlingen, og det fremgår i øvrigt, at bestrålingen skal udføres på polymeren eller polymer/fyldstofblandingen, før den tildannes til et kirurgisk element.

Som anvendt i den foreliggende beskrivelse refererer
10 "kirurgisk strukturelement" til et kirurgisk element af bioabsorberbar polymer, der har en understøttende, holdende eller forstærkende funktion i kroppen, hvor denne funktion er opfyldt, før elementet som sådant absorberes, således at det ønskeligt nedbrydes til ønskede partik-
15 ler eller fragmenter, der fjernes fra eller passerer gennem kroppen.

Det har ifølge opfindelsen vist sig, at kirurgiske strukturelementer, der er fremstillet af bioabsorberbare materialer med en glycolesterbinding, kan behandles således,
20 at hastigheden af styrketabet og nedbrydningen in vivo nedsættes på kontrollerbar måde, og der opnås desintegrering, inden materialet er absorberet.

Den foreliggende opfindelse angår således en fremgangsmåde til modifikation af et kirurgisk strukturelement
25 fremstillet ved støbning af en bioabsorberbar polymer med glycolesterbindinger til kontrollerbart at bevirke en hurtig nedsættelse af dets trækstyrke in vivo, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at elementet efter støbningen underkastes en bestrålingsbehandling med stråling af højenergitype
30 i en dosismængde, som er større end den, der kræves til sterilisering, og på en kontrollerbar måde, således at det tidsrum, der er nødvendigt for at elementet undergår in-vivo-nedbrydning til fragmenter, der kan fjernes fra eller passere ud af kroppen uden absorption, er fra 8 til 15 dage.

35 De særlige træk og fordele ved den foreliggende opfindelse vil fremgå tydeligere af den følgende beskrivelse af

foretrukne udførelsesformer for denne.

Begyndelsesstyrken og styrkeegenskaberne in vivo af kirurgiske strukturelementer af polyglycolsyre kan modificeres ved anvendelse af forskellige fyldstoffer, f.eks. bariumsulfat, og forskellige koncentrationer af fyldstoffer. Disse egenskaber kan også ændres ved at nedsætte den indre viskositet af polyglycolsyren med eller uden fyldstof. Dette opnås ved at behandle polyglycolsyren med eller uden fyldstof med fortyndet eller koncentreret ammoniak eller ved at underkaste den hydrolytisk nedbrydning, f.eks. med destilleret vand, ved kogning, udblødning eller dampbehandling. Polyglycolsyren kan også underkastes en gen-pelletering.

Ikke blot styrken og nedbrydningshastigheden, men også brudegenskaber, trykstyrke, forlængelse, elasticitetsmodulus og/eller krybeegenskaber af kirurgiske strukturelementer af polyglycolsyre kan påvirkes, især ved kontrollering af fyldstoffet. Ikke desto mindre er den mest væsentlige fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kontrollen med tiden for styrketab og nedbrydning in vivo, således at elementet desintegreres og føres ud af kroppen som fragmenter eller partikler før det tidspunkt, hvor det normalt ville være fuldstændig absorberet. Ved anvendelse af mere end én behandlingsmetode kan de ønskede virkninger kontrolleres yderligere, og der kan opnås forskellige resultater. Selv om bestråling vil give de mest ønskelige resultater med hensyn til kontrol med styrkebevarelsen, kan en kombination af bestråling og anvendelse af fyldstof f.eks. give andre fordele. Fragmenterne af fyldstofholdige polyglycolsyre-elementer er relativt små, f.eks. af størrelsesordenen 1,6 mm. Desuden kan fysiologiske kræfter virke i retning af at forbedre brudmønsteret.

Det vil forstås, at ved anvendelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan de fysiske egenskaber af det kirurgiske strukturelement af bioabsorberbart materiale tilpasses nøje til de fysiologiske krav til den kirurgi-

0

ske procedure eller reparation. Kirurgen har således afhængigt af de kirurgiske behov et element til rådighed med et variabelt område af fysiske udgangsegenskaber og egenskaber in vivo. Der ses især fordele ved bestemte kirurgiske anvendelser, såsom den gastrointestinale anastomoseanordning. For eksempel kan styrken in vivo opretholdes i op til 14 dage, men modificeres til en relativt høj trækstyrke i implantatet, men et hurtigt styrketab for væv, der heler hurtigt, som i tarmsystemet. Anordningen kan bringes til at blive brudt til partikler med en passende lille størrelse og blødere partikler efter nedbrydning, således at disse kan passere gennem kroppen uden at forårsage skade.

10

Opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler.

15

Eksempel 1.

Det følgende eksempel vedrører præparering af polyglycolsyre (PGA) eller polyglycolsyre med 20, 22,5, 25 og 40% bariumsulfat som fyldstof. PGA i pelletform kan sprøjttestøbes uden forbehandlingstrinnene 1. til 3.

20

1. Materialepræpareringer.

1.1 Formaling - PGA i pelletform formales til 2 mm partikler. Den formalede PGA oplagres derefter i plastsække i et tørt kammer ved 21°C og mindre end 50 ppm H₂O, indtil den blandes med bariumsulfatet.

25

1.2 Blanding - Den formalede PGA blandes med BaSO₄ ved anvendelse af konventionelle metoder til blanding af pulvere.

30

1.3 Polymer-tørring - Efter blanding vakuamtørres polymerblandingen ved opretholdelse af en temperatur på 120°C under et vakuum på mindre end 10 mm Hg i 6 timer. Tørt nitrogen ved 10 SCFH ledes gennem polymeren.

35

0

2. Smelteblanding

5

Yderligere blanding af PGA/BaSO₄-blandingen gennemføres ved smelteblanding af polymeren under anvendelse af konventionelle metoder ved en temperatur på 270°C. Det fremkomne blandede materiale afkøles derefter til omgivel-
 5
 velsestemperatur under tørre betingelser med mindre end 50 ppm H₂O i 4 timer. Det har vist sig, at smelteblanding ved 240°C er at foretrække.

3. Granulering.

10

Efter at det blandede materiale er afkølet til omgivel-
 10
 selsestemperatur, granuleres det til partikler på mindre end 5 mm, tørres igen og vakuumforsegles i bægge.

4. Støbebetingelser.

15

PGA eller PGA/BaSO₄-blanding sprøjtestøbes til tarmanastomoserings-
 15
 ringe ved anvendelse af konventionelle støbe-
 metoder.

Typiske støbebetingelser er:

20

Temperatur:	235°C
tryk:	42-70 kg/cm ²
cyclustid:	1 minut
injektionstid:	55 sek.
støbetid:	10-15 sek.

25

En cyclustid på 32 sekunder og en injektionstid på 5 sekunder sammen med en støbetid, dvs. en formdelshær-
 25
 detid, på 25 sekunder er også tilfredsstillende.

5. Behandlinger efter støbning.

Den støbte anordning underkastes følgende efter-
 30
 behandlingsbetingelser.

30

5.1 Varmebehandling - 110°C med et vakuum på mindre end
 30
 1 mm Hg i 3 timer.

5.1 Ætsning - Anbringelse i kogende vand i 30 minutter, afkøling
 og derefter tørring i vandfri methanol i 2 1/2 time efter-
 fulgt af tørring i en vakuumovn ved 50°C og mindre end
 1 mm Hg i 30 minutter.

35

6. Sterilisation.

Den pakkede efterbehandlede anordning underkastes

0 en gaskammer-sterilisation under anvendelse af en sterilisationsmiddelblanding indeholdende ethylenoxid med et fortyndingsmiddel, såsom "Freon". En typisk sterilisationscyclus er følgende:

5	Temperatur:	30°C
	forvakuum:	66 cm Hg
	RH:	20%
	gas:	EO/"Freon" i forholdet 12/88
	tryk:	1,4 kg/cm ² (overtryk)
10	EO-koncentration:	11.100 mg/liter
	behandlingsvarighed:	7 timer
	eftervakuum:	66 cm Hg

15 Eksempel 2.

Støbte tarmanastomoseringsanordninger af polyglycol-syre med høj og lav indre viskositet og med 12,5% bariumsulfat som fyldstof bestråles med 0, 2,5, 5, 7,5 og 10 Mrad og anvendes til colocolostomier hos 31 beaglehunde til bestemmelse af virkningen af indre viskositet, masse og bestråling på fragmenteringstiden. Da støbningsparametrene og de mekaniske parametre for anordningerne ikke er optimeret, fastgøres alle undtagen to i tyktarmen med to suturer gennem tyktarmsvæggen og øjer i ringanordningen. Anordningerne afstødes intakte hos 8 dyr. Resultaterne med 23 hunde, i hvilke anordningerne fragmenteres, viser, at de mindre massive anordninger begynder at fragmentere tidligere end de mere massive anordninger, men at den indre viskositet ikke har nogen væsentlig effekt på fragmenteringstiden. Imidlertid har bestrålingen af anordningen en væsentlig effekt på fragmenteringstiden, idet anordninger, der er bestrålet med 5-10 Mrad, fragmenterer tidligere end anordningerne, der ikke er bestrålet. Disse resultater antyder, at der kun er en ringe signifikant virkning af molekylvægten, baseret på den indre viskositet, på nedbrydningstiden.

20

25

30

35

0

Eksempel 3.

Effekten af bestråling af en tarmanastomoseringan-
ordning af polyglycolsyre med 12,5% bariumsulfat som fyld-
stof bestemmes ved anvendelse af implantation i hunde som
5 ovenfor beskrevet. Resultaterne af in-vivo-undersøgelsen ved
anvendelse af bestrålingsniveauer på 0, 5, 7,5 og 10 Mrad
underkastes en regressionsanalyse, der giver det resultat,
at fragmenteringstiden findes at være 14,2 - (0,322 gange
10 bestrålingsdosen). Dette viser, at der er en tendens til
faldende fragmenteringstid med stigende bestrålingsniveau
for dette system.

Effekten af fremgangsmåden ifølge opfindelsen
på in-vivo-tilbageholdelsen sammenlignes ved en omhyggeligt
kontrolleret undersøgelse, hvorved der anvendes sprøjtestøb-
15 te stænger af polyglycolsyre implanteret i kaniner, og vur-
deres med mellemrum ved mekanisk afprøvning ved måling af
bøjeegenskaberne ved en 3-punkts bøjning umiddelbart efter
fjernelse fra kaninerne. Dette beskrives i de følgende ek-
sempler.

20

Eksempel 4.

Portioner af polyglycolsyre med 0, 12,5 og 25% ba-
riumsulfat som fyldstof sprøjtestøbes til stænger med cir-
kulært tværsnit, der er 15 mm lange og 2,25 mm i diameter
25 og har et lille hul i hver ende til immobilisering under
implantationen ved suturering på stedet. Der sprøjtestøb-
bes ca. 400 stænger af hvert materiale. Hvert sæt stænger
med de tre fyldstofindhold xylenvaskes separat med tre
kontakter på hver 5 minutter og vakuamtørres natten over
30 ved stuetemperatur. Efter varmebehandling under vakuum
ved 110°C i 3 timer deles hvert sæt i fem grupper, og
hver stang emballeres individuelt i et aluminiumfoliehyl-
ster med en skumindsats. Behandlingerne er følgende:
A. Stænger underkastes en standardmæssig åben-cyclus ethy-
35 lenoxidgas-sterilisering, vakuamtørres og forsegles i fo-
lie, "Tyvek"-hylstre forsegles, og pakken underkastes en

0

standardmæssig lukket-cyclus ethylenoxidgas-sterilisation. B. Stænger anbringes i kogende deioniseret vand i 30 minutter, får lov at dryppe af, udblødes i 5 x 30 minutter i vandfri methanol under omrøring, tørres natten over ved stuetemperatur og underkastes derefter den ovenfor under

5

A beskrevne ethylenoxidsterilisationsbehandling.

10

C. Efter forsegling i folie og "Tyvek"-hylstre bestråles stængerne med cobalt-60-stråling på 0,5 Mrad/time til doseringer på 2,5 Mrad (egentlig 2,53), 5,0 Mrad (egentlig 5,09) og 10 Mrad (egentlig 10,36). Der anvendes doseringer, der er større end de accepterede standarder for sterilisation, som er 1 Mrad i Europa og 2,5 Mrad i USA.

15

De stangformede prøver implanteres subcutant via et ventralt midtlinieindsnit i kaniner og immobiliseres ved anvendelse af "TI-CRON 6/0"-suturer gennem de små huller

20

i hver ende af stængerne. Der implanteres i alt 10 stænger i hver kanin. Randomisering foretages ved at implantere to stænger i hvert af fem dyr for ethvert sæt og implanteringsinterval. Den mekaniske afprøvning består i måling af bøjeegenskaberne ved 3-punkts bøjning af hver stang umiddelbart efter fjernelse fra kaninerne. Bøjestykke-, forlængelse- og modulusværdier udtrykt i procent af udgangsværdierne er anført i tabel III, IV og V. I tabellerne refererer dagen til antal dages implantering i kaninerne, BL

25

betyder værdi før implantering eller udgangsværdi, E betyder bøjemodulus, S betyder bøjebudstyrke i kg/cm^2 og r betyder bøjebudforlængelse i procent. For hvert fyldstofindhold, procesbetingelse og interval tages der 10 målinger til opnåelse af en gennemsnitsværdi og en standardafvigelse, medmindre der er angivet andet. I nogle

30

tilfælde foreligger der mindre end 10 måleværdier på grund af enten brud af prøverne i kaninen før fjernelsen eller brud under forsøg på at fastgøre prøverne ved den mekaniske afprøvning. Sammenligningerne her er baseret på bøjestykke-hensyn.

35

Tabel III
Behandlingsmetode A-Eto

Dag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	E	S	I	E	S	I	E	S	I
BL:	32.833 + 1793	4.029 + 186	34,5 +3,98	31.005 + 801	2.974 + 134	10,8 +0,69	32.904 + 1990	2.369 + 103	8,14 +0,70
7:	72,6% +6,7%	36,1% +8,4%	21,4% +4,1%	82,3% +2,2%	71,4% +18,0%	96,3% +34,0%	70,7% +5,1%	56,4% +11,9%	82,7% +25,3%
14:	22,9% +4,78%	16,6% +3,89%	55,1% +7,59%	29,7% +10,8%	28,6% +11,1%	156% +25%	23,3% +9,74%	26,0% +7,69%	179% +18,2%
21:	7,90% +2,63%	3,84% +2,69%	28,3% +13,6%	10,6% +3,8%	9,13% +3,62%	119% +38,2%	5,66% +1,38%	3,00% +1,71%	56,1% +23,8%

Tabel IV
Behandlingsmetode B - H₂O-kogning & EtO

<u>Dag</u>	<u>0% BaSO₄</u>		<u>12,5% BaSO₄</u>		<u>25% BaSO₄</u>		<u>r</u>
	<u>E</u>	<u>S</u>	<u>E</u>	<u>S</u>	<u>E</u>	<u>S</u>	
<u>BL:</u>	32.271	2.552	31.568	2.123	33.747	1.863	5,91
	+ 2011	+ 527	+ 1294	+ 156	+ 2369	+ 99	+0,32
<u>3:</u>	72,5%	80,2%	75,5%	87,1%	65,4%	72,1%	113%
	+5,8%	+16,2%	+5,5%	+22,8%	+13,1%	+18,0%	+25,9%
<u>7:</u>	39,0%	35,0%	51,7%	58,3%	39,6%	46,4%	195%
	+7,6%	+10,4%	+7,6%	+3,1%	+7,9%	+6,7%	+64,0%
<u>14:</u>	9,35%	5,34%	13,9%	15,1%	11,0%	10,3%	145%
	+4,62%	+3,03%	+4,5%	+5,0%	+2,21%	+2,54%	+52,8%

Tabel V
Behandlingsmetode C - bestråling
2,5 Mrad

Dag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	<u>E</u>	<u>S</u>	<u>r</u>	<u>E</u>	<u>S</u>	<u>r</u>	<u>E</u>	<u>S</u>	<u>r</u>
BL:	30.654 + 1083	3.705 + 217	28,9 +7,74	30.232 + 1350	2.869 + 94	11,1 +0,59	31.919 + 2194	2.524 + 151	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=8)	0,44% (n=1)	28,9% (n=8)	3,81% +1,43%	1,11% +0,87%	30,0% +9,10%	3,52% +2,49%	0,83% +1,08%	33,6% +16,9%

Tabel V (fortsat)

Behandlingsmetode C - bestråling

Dag	0% BaSO ₄		5,0 Mrad		12,5% BaSO ₄		25% BaSO ₄		
	E	S	E	S	E	S	E	S	
BL:	31.427 +1969	3.445 +121	22,7 +2,66	29.951 +1652	2.629 +94	9,91 +0,86	32.482 +1933	2.412 +112	8,39 +0,70
3:	74,3% +6,8%	50,6% +15,9%	36,9% +9,9%	71,1% +7,7%	81,6% +10,5%	120% +2,2%	67,3% +10,8%	58,6% +11,7%	85,7% +11,8%
7: (n=9)	38,7% +5,9%	25,5% +2,2%	59,5% +8,2%	44,8% +6,9%	36,6% +4,0%	105% +17,8%	34,4% +9,6%	28,5% +2,4%	110% +28,4%
14: (n=7)	7,5% +2,7%	2,4% +1,2%	20,9% +8,6%	11,5% +1,86%	4,87% +2,91%	52,4% +32,4%	8,25% +2,90%	2,97% +1,33%	45,8% +20,7%

0
Der kan drages flere konklusioner af resultaterne,
der er anført i tabel III, IV og V. Vedrørende virkningen
af behandling med kogende vand kan det ses, at prøverne,
der er kogt i vand i 30 minutter, udviser konsekvent la-
5 vere styrke end kontrollen, både ved hvert af implanta-
tionsintervallerne og med hensyn til udgangsværdien. Den
samme sammenhæng gælder for den procentiske bibeholdelse
af udgangsstyrken generelt, med undtagelse af 0% fyldstof
ved et 7 dages implantations-interval. Det kan derfor kon-
10 kluderes, at behandling med kogende vand både nedsætter
styrken in vivo og den procentiske bibeholdelse af styr-
ken af de kirurgiske strukturelementer af polyglycolsyre.

Styrken in vivo varierer betydeligt med fyldstof-
indholdet, og der ses ingen klare tendenser, omend udgangs-
15 styrkerne konsekvent falder med stigende fyldstofindhold.
Følgelig kan det konkluderes, at en forøgelse af barium-
sulfat-fyldstofindholdet har den virkning, at den nedsæt-
ter begyndelsesstyrken, men kun har ringe virkning på
styrke-endepunktet eller levetiden af det kirurgiske
20 strukturelement.

Behandling med cobalt-60-bestråling medfører ned-
sættelse af styrken og den procentiske bibeholdelse af ud-
gangsstyrken med stigende dosisniveau. Imidlertid er ned-
sættelsen af udgangsstyrken ikke så stor som ved de an-
25 dre behandlinger, omend der nås et tilfredsstillende en-
depunkt, dvs. procentisk reduktion af styrke in vivo. En
lignende in-vivo-styrke og bibeholdelse af styrke udvises
af prøver, der er behandlet med cobalt-60-gammastråling
ved 2,5 eller 5,0 Mrad, i sammenligning med den 30 minut-
30 ters behandling med kogende vand. De bestrålede prøver ud-
viser højere udgangsstyrker, og det har vist sig, at de
giver en tilstrækkelig oplagringsstabilitet.

Den mest tilfredsstillende metode til nedsættel-
se af styrkebibeholdelsen in vivo af kirurgiske struktur-
35 elementer af polyglycolsyre i sammenligning med konven-
tionelle ethylenoxidsteriliserede elementer er cobalt-60-

0 -gammestrålebehandlingen. Disse resultater er overraskende
og uforudsigelige, idet det er kendt, at polyglycolsyre
reagerer anderledes på stråling end andre polymere. End-
videre giver behandlingen med kogende vand, omend den ned-
5 sætter styrken, ikke stabilitet, medens strålebehandlingen
gør det.

Selv om det anvendte fyldstof er bariumsulfat,
vil det forstås af en fagmand, at fyldstoffet kan omfatte
calciumcarbonat, tricalciumphosphat, magnesiumoxid, glas-
10 kugler og fibre, der ikke er af polyglycolsyre. Det vil
også forstås af en fagmand, at polymeren kan være en ho-
mopolymer af polyglycolsyre eller en copolymer, hvoraf en
af bestanddelene er polyglycolsyre. Når polymeren er en co-
polymer, og den ene af polymerene er polyglycolsyre, kan
15 den anden være valgt blandt lactider, lactoner, oxalater
og carbonater. Lactiderne kan være polymælkesyre, lacto-
nen kan være epsilon-caprolacton, og oxalatet kan være
ethylenoxalat. Carbonatet kan være trimethylencarbonat. Når
polymerene er copolymerer, og den ene polymer er polyglycol-
20 syre, kan den anden polymer også være 1,4-dioxanon.

Selv om opfindelsen er blevet beskrevet med sær-
lig henvisning til tarmanastomoseanordningen, vil det
forstås, at den er anvendelig på andre kirurgiske struk-
turelementer af polyglycolsyre, hvor det ønskes, at ele-
25 mentet desintegreres, dvs. nedbrydes til fragmenter før
det tidspunkt, hvor det ville være absorberet. Opfindel-
sen er således anvendelig på polyglycolsyre-proteser, så-
som kirurgiske klemmer og hæfteklammer, samt rørformede un-
derstøtninger, implantater og stenotiske anordninger og
30 andre kirurgiske elementer, hvor det kan være ønskeligt
at have et styrketab på et bestemt tidspunkt under helings-
processen, før polymeren selv absorberes. Det vil også
forstås af en fagmand, at variation af visse behandlingspa-
rametre som bestrålingsniveauer og doseringer - således
35 som resultaterne viser - kan ændre effekten på in-vivo-bi-
beholdelsen af egenskaber.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til modifikation af et kirugisk
strukturelement fremstillet ved støbning af en bioabsorberbar
polymer med glycolesterbindinger til kontrollerbart at bevir-
5 ke en hurtig nedsættelse af dets trækstyrke in vivo, k e n -
d e t e g n e t ved, at elementet efter støbningen underkas-
tes en bestrålingsbehandling med stråling af højenergitype
i en dosismængde, som er større end den, der kræves til
sterilisering, og på en kontrollerbar måde, således at det
10 tidsrum, der er nødvendigt for at elementet undergår in-
vivo-nedbrydning til fragmenter, der kan fjernes fra eller
passere ud af kroppen uden absorption, er fra 8 til 15 dage.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at stråledosen er større end 2,5 Mrad.

15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at stråledosen er op til 10 Mrad.

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at polymeren indeholder et indif-
ferent fyldstof i en mængde på op til ca. 40 vægt-%.

20 5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t
ved, at fyldstoffet er bariumsulfat.

6. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-5,
k e n d e t e g n e t ved, at polymeren er polyglycolsyre.