



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235956

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 08 G 63/66
A 61 L 17/00

(22) Přihlášeno 30 07 82
(21) (PV 5735-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 06 08 81
(290641) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 12 86

(72) Autor vynálezu SHALABY SHALABY WAHBA, MOUNTAINVILLE, LEBANON, N.J.,
JAMIOLKOWSKI DENNIS D., LONG VALLEY, N.J. (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ETHICON, INC., SOMERVILLE, N.J. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně
tuhého polymeru

1

Vynález se týká způsobu výroby vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého polymeru sestávajícího z jednotek níže uvedeného obecného vzorce I, z kteréhožto polymeru lze vyrábět vstřebatelné chirurgické pomůcky sterilizovatelné ozářením.

Již řadu let se chirurgické pomůcky, jako jsou například chirurgická hedvábí, vyrábějí z různých syntetických vstřebatelných materiálů. Jeden příklad takovýchto syntetických vstřebatelných hedvábí je popsán v patentovém spisu USA č. 3 297 033. Jiné příklady vstřebatelných polymerů, jichž je možno použít k výrobě chirurgických pomůcek, jsou popsány v patentových spisech USA č. 3 044 942, 3 371 069, 3 531 561, 3 636 956, 4 052 988 a RE 30 170.

Chirurgické pomůcky, jako jsou hedvábí, protézy, implantáty apod., jsou zpravidla sterilizovatelné. U všech dosavadních vstřebatelných syntetických chirurgických pomůcek je možno sterilizaci provádět normálním použitím tepla nebo ethylenoxidovou sterilizací nebo jinými typy sterilizace; pravděpodobně však žádný z dosavadních syntetických vstřebatelných materiálů není v praxi sterilizovatelný ozářením, například paprsky gama, vycházejícími z isotopu kobaltu ⁶⁰Co jakožto zdroje záření. V dosavadní literatuře se uvádí, že syntetický vstřebatelný materiál je možno sterilizovat ozařováním nebo zářením, bylo však zjištěno, že sterilizace ozářením dosavadních syntetických vstřebatelných materiálů v jakékoliv prakticky použitelné míře degraduje vytvarovaný vstřebatelný materiál v takovém rozsahu, že se stane nepoužitelný. Sterilizace dosavadních syntetických vstřebatelných hedvábí ozářením vede k zřetelnému zhoršení mechanických vlastností a ke klinicky nepříjemnému zachování pevnosti in vivo.

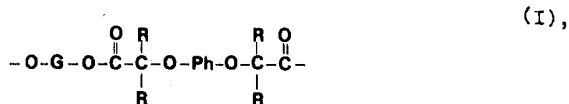
Třemi s úspěchem používanými syntetickými vstřebatelnými polymerními materiály, z nichž se vyrábějí chirurgické potřeby včetně hedvábí, jsou polyglykolid, 10-90 poly-(l-laktid-koglykolid) a poly-p-dioxanon. Výsledky zkoušek ukázaly, že tyto produkty jsou sterilizovatelné pouze ethylenoxidem a že sterilizace ozářením má za následek výrazné zhoršení fyzikálních a na pevnosti závislých biologických vlastností těchto materiálů. Tyto účinky jsou uvedeny v článku od Pitmanna a spol., který vyšel v časopisu *Journal of Polymer Science / Polymer Chemistry Edition*, sv. 16, str. 2722, 1978. Pokusy sterilizovat tyto polymery účinnějšími a hospodárnějšími způsoby, jako například ozářením gama-paprsky za použití isotopu kobaltu ^{60}Co jakožto zdroje záření se ukázaly nevhodnými vzhledem k nepříjemnému zhoršení pevnostních vlastností a chování těchto polymerů in vivo po ozáření gama-paprsky. Tento výsledek není neočekávaný, uváží-li se podobnost chemické struktury těchto polymerů se strukturou polyoxymethylenů velmi citlivých na záření. Je proto velmi pravděpodobné, že molekulové řetězce tvořící tyto polymery budou velmi citlivé na záření. Naproti tomu poly-(ethylentereftalát), kterého se používá k výrobě nevstřebatelných chirurgických potřeb, se snadno sterilizuje ozářením gama-paprsky za použití isotopu kobaltu ^{60}Co jakožto zdroje záření bez podstatnějšího zhoršení pevnostních vlastností. Toto nepřekvapuje, poněvadž aromatická povaha polymerního řetězce je často spojena s ochranou proti degradaci následkem ozáření gama-paprsky.

Až dosud se zřejmě nikdo nepokusil kombinovat technologii přípravy poly(ethylentereftalátu) s technologií přípravy poly(laktidu) za účelem získání hybridního materiálu, který by byl nejen vstřebatelný, ale též stabilní vůči ozáření, a to vzhledem k různému způsobu, jakým se tyto polymery získávají, a pro nedostatek společných katalyzátorů, jichž by bylo možno účinně použít při obou typech polymerace. Mimoto by vstřebatelné poly(laktidy) při teplotách, kterých je třeba pro syntézu poly(ethylentereftalátu), utrpěly tepelnou degradaci. Dále by podle názoru vynálezce mohlo včlenění aromatických jednotek do vstřebatelného řetězce snížit žádoucí fyzikální a biologické vlastnosti vstřebatelného polymeru.

V patentovém spisu USA č. 2 516 955 se popisuje několik změkčených polymerů. Uvedená změkčovadla jsou estery kyseliny p-fenylendioxydiacetové. Polyestery této kyseliny o nízké molekulové hmotnosti byly prý připraveny Spanagelem a Carouthersem, jak se o tom zmiňují ve svém článku uveřejněném v časopisu *Journal of American Chemical Society*, sv. 57, str. 935 až 936, 1935.

Nyní byly připraveny nové syntetické polymerní materiály, které je možno sterilizovat ozářením, přičemž si podrží žádoucí hodnoty fyzikálních a biologických vlastností. U některých výhodných polymerů, získaných způsobem podle vynálezu, jde o syntetické, ozářením sterilizovatelné, vstřebatelné polymery, jichž lze použít k výrobě sterilních, vstřebatelných chirurgických pomůcek, jako je například hedvábí, hedvábí s připevněnou jehlou, tvarované předměty apod. Při sterilizaci nových polymerů, připravených způsobem podle vynálezu, ozářením se uplatní všechny ekonomické a bezpečnostní výhody, které skýtají sterilizační postupy používající ozáření.

Nové vstřebatelné, ozářením sterilizovatelné, normálně tuhé polymery, jež lze připravit způsobem podle vynálezu, sestávají z jednotek obecného vzorce I



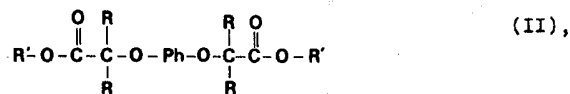
ve kterém

G znamená zbytek dvojmocného alkoholu se 2 až 16 atomy uhlíku bez obou hydroxylových skupin,

každý ze symbolů R znamená nezávisle na ostatních symbolech R vodík nebo methylovou skupinu a

Ph znamená fenyleneovou skupinu vázanou v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-.

Způsob podle vynálezu k výrobě vstřebatelných, zářením sterilizovatelných, normálně tuhých polymerů sestávajících z jednotek obecného vzorce I spočívá v tom, že se fenylene-bis(oxyacetát) obecného vzorce II



ve kterém

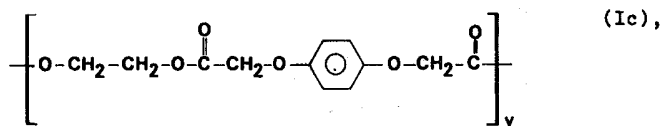
Ph a R mají výše uvedený význam a

každý ze symbolů R' znamená nezávisle na druhém symbolu R' methylovou nebo ethylovou nebo fenyleneovou skupinu,

nechá reagovat s dvojmocným alkoholem o 2 až 16 atomech uhlíku, jako je například ethylenglykol, v přítomnosti katalyzátoru za teploty 120 až 240 °C v inertní atmosféře za vzniku polymeru o nízké molekulové hmotnosti, načež se zvýšením teploty na teplotu 160 až 240 °C za současného snížení tlaku na hodnotu nižší než 667 Pa vyrobí polymer o vyšší molekulové hmotnosti, mající logaritmické viskozní číslo alespoň 10 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

Jedno z provedení způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se dimethyl-fenylene-bis(oxyacetát) nechá reagovat s alifatickým diolem o 2 až 16 atomech uhlíku.

Při jiném provedení způsobu podle vynálezu se k výrobě vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého polymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce Ic



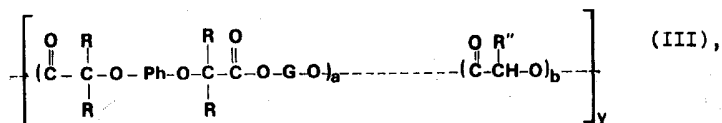
ve kterém

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace,

nechá dimethyl-fenylene-bis(oxyacetát) reagovat s ethylenglykolem v přítomnosti katalyzátoru při teplotě 120 až 220 °C v atmosféře dusíku za vzniku polymeru o nízké molekulové hmotnosti, načež se tento reakční produkt zahřívá na teplotu 160 až 240 °C, přičemž se současně sníží tlak na méně než 666,6 Pa, za vzniku polymeru o vyšší molekulové hmotnosti, majícího logaritmické viskozní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu. Jako katalyzátoru se použije dibutylcínoxidu nebo oktoátu cínatého. Dalšího zvýšení polymeračního stupně tj. molekulové hmotnosti vzniklého polymeru lze dosáhnout další polymerací v tuhém stavu mletého krystalického polymeru při teplotě pod jeho teplotou tání, avšak nikoliv nižší než 80 °C, výhodně za sníženého tlaku.

Výhodným dialkyl-fenylene-bis(oxyacetátem), použitým pro výrobu polymerů způsobem podle vynálezu, je dimethylfenylene-bis(oxyacetát), který lze snadno přečistit, snadno krystalovat a polymerovat k přípravě polymerů o vysoké molekulové hmotnosti s logaritmickým viskozitním číslem větším než 30 ml/g, měřeným při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

Chirurgické pomůcky, sterilizovatelné zářením o vysoké energii, je možno vyrobit způsobem podle vynálezu z různých kopolymerů obsahujících jednotky obecného vzorce I spolu s laktidovými a/nebo glykolidovými jednotkami. Takové kopolymery je možno znázornit obecným vzorcem III



ve kterém

G znamená zbytek dvojmocného alkoholu po odstranění hydroxylových skupin, majícího 2 až 16 atomů uhlíku,

Ph znamená fenylenový zbytek vázaný v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-,

R znamená vodík nebo methylovou skupinu,

R'' znamená vodík nebo methylovou skupinu

a a b znamenají čísla, jejichž průměrné hodnoty představují poměrná množství obou jednotek uvedených v závorkách v kopolymeru, a

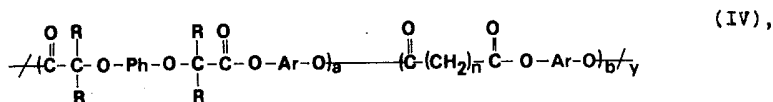
y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává polymerační stupeň polymeru.

Jednotky, uvedené v závorkách s indexem a, budou v dalším nazývány fenylen-bis(oxyacetátovými) jednotkami, zatímco jednotky, uvedené v závorkách s indexem b, budou v dalším nazývány glykolidovými a/nebo laktidovými jednotkami.

Tyto nové kopolymery je možno připravit reakcí směsi glykolidu a/nebo laktidu, fenylen-bis(oxyacetátu) (jak byl výše popsán) a dvojmocného alkoholu v přítomnosti vhodného katalyzátoru při zvýšené teplotě, například v rozmezí 120 °C až 240 °C, v inertoní atmosféře, například dusíku, a následnou reakcí této směsi při zvýšené teplotě, například v rozmezí 160 °C až 240 °C, za tlaku nižšího než 667 Pa po dostatečně dlouhou dobu k získání tuhého polymeru o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 30 ml/g, měřeném při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

Polymery obecného vzorce III je též možno připravit reakcí polymeru, sestávajícího v podstatě z opakujících se jednotek obecného vzorce I s glykolidem a/nebo laktidem s hydroxylovým regulátorem molekulové hmotnosti nebo bez něho, při teplotě 120 až 240 °C, s výhodou buď nižší než 205 °C nebo vyšší než 215 °C, po dostatečně dlouhou dobu, aby se získal tuhý polymerní materiál o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 30 ml/g, měřeném při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

Jiné nové kopolymery podle vynálezu, vyrobené z fenylen-bis(oxyacetátu) nebo vhodných derivátů, mají obecný vzorec IV



kde

Ar znamená fenylenovou skupinu, vázanou v poloze 1,3 nebo 1,4

Ph a R mají výše uvedený význam,

n znamená číslo mající průměrnou hodnotu 4 až 10,

a a b znamenají čísla, jejichž průměrné hodnoty představují poměrná množství těchto složek v polymeru, a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace, projevující se získáním tuhého polymeru o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 30 ml/g, měřeném při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

Tyto nové kopolymery o nepravidelném rozložení, sterilizované zářením o vysoké energii, je možno připravit reakcí kyseliny fenylen-bis(oxyoctové) nebo jejího esteru s alifatickou dikyselinou nebo se směsí této dikyseliny s diesterem hydrochinonu nebo resorcinolu v přítomnosti katalyzátoru za zvýšené teploty, například v rozmezí 200 až 280 °C, po dostatečně dlouhou dobu k získání tuhého polymeru o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 30 ml/g, měřeném při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu. Jako alifatické dikyseliny se výhodně použije kyseliny sebakové a jako katalyzátoru dibutylcínoxidu nebo oktoátu cínatého.

Příprava monomeru

Ve výhodném monomeru výše uvedeného obecného vzorce II, jehož lze použít pro přípravu nových polymerů způsobem podle vynálezu, znamenají symboly R a R' methylové skupiny a benzenový kruh je substituován v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-.

Výhodou methylesterového monomeru je, že jej lze snadno přečistit a snadno krystalovat. Tím, že tyto monomery je možno snadno přečistit a krystalovat, lze je polymerovat k získání polymerních materiálů o vysoké molekulové hmotnosti v dobrých výtěžcích a vyhovující čistotě, což je důležité pro výrobu chirurgických potřeb. Jak již bylo výše uvedeno, jsou p- am-formy kyselin fenylendiglykolových známy, právě tak jako diethylfenylen-bis(oxyacetát), a byly prý připraveny Spanagelem a Carouthersem, jak již bylo výše uvedeno. Polymery popsané Spanagelem a Carouthersem byly viskozni pryskyřice a zřejmě neměly vysokou molekulovou hmotnost a nebylo jich možno použít pro výrobu ozářením sterilizovatelných, vstřebatelných chirurgických potřeb. Při polymerování kyseliny, jak to asi zřejmě udělali Spanagel a Carouthers, neměl výsledný polymer dostatečně vysokou molekulovou hmotnost, aby byl vhodný pro výrobu chirurgických potřeb. Tyto diestery se připravují reakcí hydrochinonu s kyselinou chloroctovou v přítomnosti hydroxidu sodného za vzniku dikyseliny, která se esterifikuje standardní esterifikací.

P ř í k l a d 1

Příprava výchozího dimethyl-fenylen-bis(oxyacetátu)

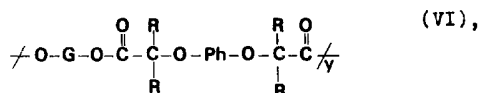
Do baňky o objemu 5 litrů se 3 hrdly a s kulovým dnem se vnese ochlazený roztok 581,1 g (6,15 molu) kyseliny chloroctové ve 450 ml vody, načež se opatrně přidá ochlazený vodný roztok 246 g (6,15 molu) hydroxidu sodného ve 450 ml vody. Baňka je opatřena zpětným chladičem, plnicí nálevkou, teploměrem a topným pláštěm. Do jiné baňky, obsahující ochlazený vodný roztok 204 g hydroxidu sodného (6 molů) v 900 ml vody, se opatrně a pomalu přidá 330,3 g (3 moly) hydrochinonu. Teplota se udržuje na konstantní výši vnějším chlazením. Tento druhý roztok se přenese do plnicí nálevky první baňky. Za intenzivního míchání obsahu baňky se z plnicí nálevky přidá roztok hydrochinonu, přičemž se obsah baňky zahřívá na teplotu 100 °C. Jakmile se dosáhne této teploty (100 °C), topení se přerušuje a opatrně, avšak rychle se přidá koncentrovaný vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (37% kyselina chlorovodíková, 640 ml, (7,7 molu)). Pak se roztok ponechá zchladnout na teplotu místnosti. Vyloučené krystaly dikyseliny se odfiltrují, třikrát promyjí chladnou vodou a vysuší. Získá se 450 g (výtěžek 63 %) kyseliny p-fenylen-bis-oxyoctové. Surová dikyselina se přemění v příslušný dimethylester takto: 450 g suché dikyseliny se vnese do baňky o objemu 5 litrů s kulovým dnem a jediným hrdlem spolu s 2 500 ml methanolu, 450 ml chloridu uhličitého a 7 g kyseliny

p-toluensulfonové; do baňky se rovněž vnese magnetické míchadlo. Baňka je opatřena Dean-Starkovým nástavcem s výpustí ve dně opatřenou kohoutem, zpětným chladičem a topným pláštěm. Reakční směs se zahřívá k varu 19 hodin, načež se část (700 ml) rozpouštědel odstraní výpustí ve dně Dean-Starkova nástavce. Roztok se za horka zfiltruje a filtrát se za míchání ponechá pomalu zchladnout, čímž se vyloučí diester. Směs se ochladí na teplotu pod teplotou místnosti, aby se krystalizace dokončila. Vzniklé krystaly se odfiltrují, promyjí studeným methanolem a vysuší při teplotě místnosti za sníženého tlaku. Získá se 400 g dimethyl-p-fenyl-bis(oxyacetátu). Vzniklý diester se třikrát překrystaluje z isopropanolu, přičemž se použije 4 ml isopropanolu na 1 g diesteru; při překrystalování se aktivním uhlím odstraní zbarvení. Vzniklý diester má teplotu tání v rozmezí 99 až 101 °C. Získá se v množství 280 g, což odpovídá celkovému výtěžku 36,7 %.

Popsaného způsobu je též možno použít k výrobě ethylesteru, ačkoliv ethylester není zdaleka tak vhodný jako methylester pro výrobu nových polymerů způsobem podle vynálezu. Ethylester nelze tak snadno čistit jako methylester a co je možná důležitější, není tak reaktivní jako methylester, zejména při nízkých koncentracích katalyzátoru. Okolnost, že methylester je při nízkých koncentracích katalyzátoru velmi reaktivní, je důležitá, aby bylo možno vyrobit mnohé z požadovaných kopolymerů podle vynálezu.

Příprava homopolymeru

"Homopolymery" vyrobené způsobem podle vynálezu jsou poly-[fenyl-bis(oxyacetáty)] obecného vzorce VI



kde

G, R a Ph mají výše uvedený význam a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává polymerační stupeň.

Nové homopolymery podle vynálezu jsou s výhodou krystalické materiály o molekulové hmotnosti vyšší než 5 000 a o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 1 l/g. Jak již bylo dříve uvedeno, když se Spanagel a Carothers pokusili vyrobit poly(alkylen-fenyl-bis-oxyacetátové) polymery, získali použitím svých monomerů hnědé viskózní materiály, což naznačuje, že nezískali krystalovatelné, přečistitelné monomery, a tudíž nemohli vyrobit homopolymery podle vynálezu o vysoké molekulové hmotnosti.

Tyto polymery se získají reakcí kyseliny fenyl-bis(oxyoctové) nebo (výhodně) jejího diesteru s dvojmocným alkoholem v přítomnosti malého katalytického množství vhodného katalyzátoru, jako je například dibutylcínoxid nebo oktoát cínatý. Výhodnou fenyl-bis(oxyacetát) složkou je dimethyl-p-fenyl-bis(oxyacetát). Jiné fenyl-bis(oxyacetát) složky zahrnují difenyl-p-fenyl-bis(oxyacetát), dimethyl-m-fenyl-bis(oxyacetát), dimethyl-o-fenyl-bis(oxyacetát), dimethyl-p-fenyl-bis-(2-oxypropionát), dimethyl-p-fenyl-bis-(oxy-2,2-dimethylacetát), diethyl-p-fenyl-bis(oxyacetát), jejich deriváty alkylované na jádře, jejich směsi apod. Příklady dvojmocných alkoholů, které lze použít buď samotné nebo ve vzájemných směsích, jsou: alkyldiglykoly se 2 až 16 atomy uhlíku, jako je ethylenglykol, 1,2- a 1,3-propylenglykol, 1,4-butylenglykol, 1,6-hexylenglykol apod., polyalkyldiglykoly, jako je diethylenglykol, triethylenglykol, poly(oxytetramethylen)glykol apod., cykloalifatické dioly, jako je 1,4-cyklohexan-dimethanol, apod., a aromatické dvojmocné alkoholy, jako je 1,4-bis(2-hydroxyethoxy)-benzen apod.

Následují specifické příklady výroby homopolymerů způsobem podle vynálezu.

Příklad 2

Do nad plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 1 litru, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese 127,1 g (0,5 molu) dimethyl-1,4-fenylen-bis(oxyacetátu), 62,1 g (1,0 mol) ethylenglykolu a 9,0 mg (0,0071 % hmotnosti, vztaheno na očekávanou hmotnost polymeru) dibutylcínnoxidu. Po propláchnutí reaktoru dusíkem se reaktor ponoří do lázně silikonového oleje a spojí se zdrojem plynu, aby se dusík udržel na tlaku 0,1 MPa. Za míchání se směs zahřívá a ponechá postupně při teplotě 160 °C, 190 °C a 210 °C po dobu 2,1 resp. 2 hodin, během kteréžto doby se jímá methanol spolu s malým množstvím ethylenglykolu. Pak se reaktor ponechá zchladnout na teplotu místnosti. Po určité době se pak reaktor evakuuje a zahřívá; teploty 190 °C, 210 °C resp. 220 °C se udržují po dobu 1, 1 resp. 2 hodin. V jímání destilátu se pokračuje během nízkotlaké (méně než asi 13,3 Pa) fáze polymerace. Teplota se během 30 minut zvýší z 220 °C na 240 °C, na níž se pak udržuje 3 hodiny. Reaktor se vyjme z olejové lázně a ponechá zchladnout. Vznilý polymer se izoluje, rozele a suší. Jeho logaritmické viskozitní číslo je 13,1 l/g, jak se zjistí při stanovení v hydrofluorisopropylalkoholu při teplotě 25 °C a při koncentraci 1 g/l.

Polymery o nižší molekulové hmotnosti lze snadno připravit zkrácením reakční doby při teplotě 240 °C nebo snížením konečné polymerační teploty. Tyto postupy jsou dobře známé pro polykondenzační reakce. Tyto polymery je rovněž možno připravit třístupňovou polymerací, při níž se dikyselinná složka, diol a katalyzátor zahřívají v roztaveném stavu při atmosférickém tlaku (v atmosféře dusíku), načež následuje reakce v roztaveném stavu za sníženého tlaku, čímž se získá typ polymeru o poměrně nízké molekulové hmotnosti. Tento polymer o nízké molekulové hmotnosti se peletizuje nebo mele a krystaluje. Ve třetí fázi se polymer zahřívá za sníženého tlaku při teplotě, která je nižší než jeho teplota tání. Tento poslední stupeň polymerace v tuhém stavu značně zvýší jeho molekulovou hmotnost.

Příklad 3

Do plamenem vysušeného reaktoru o objemu 250 ml, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese 60,0 g (0,236 molu) dimethyl-1,4-fenylen-bis-oxyacetátu, 31,6 g (0,509 molu) ethylenglykolu a 11,7 mg (0,0197 % hmotnosti vztaheno na očekávanou hmotnost polymeru) dibutylcínnoxidu. Po propláchnutí reaktoru dusíkem se reaktor ponoří do lázně silikonového oleje a napojí na zdroj plynu, aby se tlak dusíku udržel na 0,1 MPa. Směs se za míchání zahřeje na teplotu 190 °C, při níž se udržuje 7 hodin, během kteréžto doby se jímá vzniklý methanol spolu s malým množstvím ethylenglykolu. Tlak v reaktoru se sníží a teplota 190 °C se udržuje po další 3 hodiny za vysokého vakua. Reakční směs se za míchání udržuje za sníženého tlaku při teplotě 200 °C a 220 °C po 2 resp. 7 hodin, přičemž se destilát stále odstraňuje. Vzniklý polymer se ponechá při teplotě 100 °C 3 hodiny, během kteréžto doby polymer krystaluje. Pak se polymer izoluje, mele (na velikost částic menší než 3 mm) a suší. Polymer má logaritmické viskozitní číslo 76 ml/g, měřené v hydrofluorisopropylalkoholu při teplotě 25 °C a při koncentraci 1 g/l.

Jemně rozmělněný krystalický polymer se vnese do suché baňky s kulovým dnem. Tlak v baňce se sníží na hodnotu nižší než asi 0,1 Pa a baňka se ponoří do silikonového oleje o teplotě 135 °C na dobu celkem 34 hodiny. Logaritmické viskozitní číslo polymeru se zvýší na 104 ml/g.

Para-isomer nového homopolymeru vyrobeného způsobem podle vynálezu je obzvláště vhodný pro výrobu vláknovitých polymerů a chirurgického hedvábí.

P ř í k l a d 4

Polymer z příkladu 3 se vytlačuje při teplotě 160 °C za použití kapilárního rheometru Instron, majícího hubici o průměru 1 mm a smykovou rychlost 213 s⁻¹. Viskozita taveniny při této teplotě je 360 Pa.s. Extrudát se dluží v glycerinové dlužící lázni ve dvou stupních: 6x při teplotě 52 °C, pak 1,5x při teplotě 90 °C. Průměr, přímá pevnost v tahu a tažnost (prodloužení při přetržení) monofilního vlákna jsou 0,147 mm, 618,4 MPa a 24 %. Monofilní vlákno se pak stabilizuje v napjatém stavu po dobu 16 hodin při teplotě 65 °C. Po této stabilizaci mají průměr, přímá pevnost v tahu, pevnost v tahu v uzlu, tažnost a modul pružnosti v tahu monofilního vlákna hodnoty 0,143 mm, 637,01 MPa, 517,06 MPa, 26 % a 16 536 MPa.

P ř í k l a d 5

Monofilní vlákno, vyrobené z poly ethylen-1,4-fenyl-bis(oxyacetátu) se sterilizuje dávkou 2,5 Mradu gama-zářením za použití isotopu kobaltu ⁶⁰Co jakožto zdroje záření. Mez pevnosti, přímá pevnost v tahu, tažnost a průměr monofilního vlákna se měří před sterilizací a po ní. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

	původní hodnota	po ozáření dávkou 2,5 Mradu
mez pevnosti (kg)	0,793	0,676
přímá pevnost v tahu (MPa)	363,32	299,89
tažnost (%)	47	33
průměr (mm)	0,165	0,168

P ř í k l a d 6

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 1 000 ml, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese 127,1 g (0,50 molu) dimethyl-1,4-fenyl-bis(oxyacetátu), 75,7 g (0,525 molu) trans-1,4-cyklohexandimethanolu a 9,0 mg (0,036 mmolu) (0,0054 % z očekávané hmotnosti polymeru). Po propláchnutí reaktoru dusíkem se reaktor ponoří do lázně silikonového oleje, načez se napojí na zdroj plynu k udržení tlaku dusíku na hodnotě 0,1 MPa. Reakční směs se za míchání zahřeje na teplotu 160 °C, 190 °C a 230 °C, při níž se udržuje 2,1 resp. 2 hodiny, během kteréžto doby se jímá vzniklý methanol. Pak se reaktor ponechá zchladnout přes noc na teplotu místnosti. Druhého dne se tlak sníží na hodnotu přibližně 13,3 Pa a reaktoru se znovu zahřeje a udržuje na teplotě 190 °C, 210 °C, 220 °C resp. 240 °C po dobu 1, 1, 3 resp. 1,5 hodiny, čímž polykondenzace pokračuje. Během této doby se jímá destilát. Vzniklý polymer se izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Logaritmické viskozitní číslo vzniklého polymeru je přibližně 93 ml/g, měřeno při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu. Při souběžném pokusu se tato v příkladu 6 popsaná polymerace provádí tak, že se místo trans-1,4-cyklohexandimethanolu použije 72,5 g (0,525 molu) p-fenylendimethanolu. Získá se podobný polymer.

P ř í k l a d 7

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 1 000 ml, opatřeného mechanickým m míchadlem (vhodného pro polykondenzační reakce), se vnese 127,1 g (0,500 molu) dimethyl-1,4-fenyl-bis(oxyacetátu), 76,8 g (0,525 molu) 1,8 oktandiolu a 9,0 mg (0,036 mmolu) (0,0054 % z očekávané hmotnosti polymeru) dibutylcínoxidu. Reaktor se propláchne dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje. Pak se reaktor napojí na zdroj plynu, aby se tlak dusíku udržel na 0,1 MPa. Reakční směs se za míchání zahřeje na teplotu 160 °C, 190 °C resp. 210 °C,

na nichž se udržuje po dobu 2, 1 resp. 2 hodin, během kteréžto doby se vzniklý methanol jímá. Pak se reaktor ponechá přes noc zchladnout na teplotu místnosti. Příštího dne se tlak v reaktoru sníží na přibližně 13,3 Pa a reaktor se znovu zahřeje a udržuje na teplotě 190 °C, 210 °C, 220 °C resp. 240 °C po dobu 1, 1, 2 resp. 2 hodin, aby polykondenzační postup pokračoval. Během této doby se jímá destilát. Vzniklý polymer se izoluje, rozele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Logaritmické viskozitní číslo polymeru je 78 ml/g, měřeno při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

P ř í k l a d 8

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 500 ml, opatřeného mechanickým míchačem (vhodného pro polykondenzační reakce) se vnese 89,0 g (0,35 molu) dimethyl-1,3-fenylen-bis(oxyacetátu), 43,4 g (0,70 molu) ethylenglykolu a 6,3 mg (0,025 mmolu) (0,0071 % z očekávané hmotnosti polymeru) dibutylcínoxidu. Reaktor se propláchne dusíkem, ponoří do lázně silikonového oleje. Ponořený reaktor se napojí na zdroj plynu, aby se tlak dusíku udržel na 0,1 MPa. Reakční směs se za míchání zahřeje na teploty 160 °C, 190 °C resp. 210 °C, na nichž se udržuje po dobu 2, 1 resp. 2 hodin, během kteréžto doby se vzniklý methanol jímá. Reaktor se pak ponechá přes noc zchladnout na teplotu místnosti. Příští den se tlak v reaktoru sníží na asi 13,3 Pa a reaktor se znovu zahřívá na teploty 190 °C, 210 °C resp. 220 °C, na nichž se udržuje po dobu 1, 2 resp. 6 hodin. Během této doby se destilát jímá. Vzniklý polymer se izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Logaritmické viskozitní číslo polymeru je přibližně 84 ml/g, měřeno při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

Ačkoliv ortho-isomeru poly[fenylen-bis(oxyacetátových)] polymerů podle vynálezu nelze obecně použít k výrobě chirurgických potřeb vláknového typu, je termoplastický a je možno vyrobít tuhý polymer o molekulové hmotnosti alespoň 5 000 a o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 10 ml/g. Meta-forma, ačkoliv je vláknotvorná, skýtá obvykle rozměrově nestálá vlákna vzhledem k malé nebo žádné krystalinitě polymeru. Avšak meta-formu tohoto polymeru je možno tvarovat a lisovat obvyklými postupy za získání použitelných chirurgických potřeb, sterilizovatelných zařízení o vysoké energii.

Vzhledem k chemické struktuře nových homopolymerů podle vynálezu by bylo možno očekávat, že etherová vazba na jádro bude pružná a že se proto získá materiál o nízkém modulu. Překvapivě a neočekávaně bylo zjištěno, že nový homopolymerní materiál podle vynálezu má vysoký modul přesto, že obsahuje etherové vazby, jak je patrné z příkladů 4 a 5.

Je možno teoreticky usuzovat, že materiál o vysokém modulu vzniká z kapalně krystalové morfologie nového materiálu podle vynálezu, která skýtá vysoký stupeň řetězové orientace, jež souvisí s anisotropií taveniny. Je tomu obzvláště tak u para-formy nového polymeru podle vynálezu, který je dostatečně anisotropní a lze jej zvláknit na materiál o jemném průměru. Je velmi pevný a lze jej použít na různé chirurgické potřeby, jako jsou umělé výztuže apod. Nové homopolymery vyrobené způsobem podle vynálezu jsou sterilizovatelné zařízením o vysoké energii, jako je ozáření gama-paprsky za použití isotopu kobaltu ⁶⁰Co jakožto zdroje záření.

Příprava kopolymerů s glykolidem

Prvním typem kopolymeru, uvažovaným vynálezem, je kopolymer, který se získá reakcí kyseliny fenylen-bis-octové (nebo výhodně jejího diesteru), s dvojmocným alkoholem a s glykolidem a/nebo laktidem. Tyto kopolymery jsou znázorněny výše uvedeným vzorcem III. Bis-fenylenových sloučenin a diolů, kterých se používá k výrobě homopolymeru, se rovněž používá k výrobě těchto kopolymerů. Popis těchto reakčních složek, jak byl výše uveden, platí i zde.

U některých aspektů vynálezu je důležité poměrné množství glykolidu a/nebo laktidu v kopolymeru. Například, jestliže se kopolymer připravuje přímo z monomerů, když poměrné množství laktidového a/nebo glykolidového zbytku v polymeru převyšuje přibližně 20 % hmotnosti, je vzniklý polymer méně vhodný pro vytvoření vlákna, protože teplota, při níž se napětí v orientovaném polymeru uvolňuje a polymer počíná ztrácet orientaci, se začíná blížit okolní teplotě. Takových polymerů je možno použít k výrobě tvarovaných předmětů apod., avšak nejsou výhodné pro výrobu vláknitých materiálů, jako je například hedvábí.

Dále uvedené příklady dokládají přípravu těchto kopolymerů:

P ř í k l a d 9

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 250 ml, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese 25,0 g (0,0983 molu) dimethyl-1,4-fenylen-bis(oxyacetátu), 13,2 g (0,213 molu) ethylenglykolu, 2,17 g (0,0187 molu) glykolidu a 9,7 mg (0,036 % z očekávané hmotnosti polymeru) dibutylcínoxidu. Reaktor se propláchne dusíkem, načež se ponoří do lázně silikonového oleje a napojí na zdroj plynu, aby se v něm udržel tlak vodíku 0,1 MPa. Reakční směs se za míchání zahřeje na teplotu 180 °C, na níž se pak udržuje 7 hodin, po kteroužto dobu se vznikající methanol jímá. Reaktor se pak ponechá zchladnout na teplotu místnosti a po nějaké době se evakuuje a začne znovu zahřívát; teploty 180 °C, 190 °C resp. 200 °C se udržují po dobu 2, 0,5 resp. 8 hodin. Během této nízkotlaké (méně než 13,3 Pa) fáze polymerace jímání destilátu pokračuje. Teplota se pak sníží na 80 °C, na kteréžto hodnotě se udržuje 3 hodiny, aby vzorek polymeru vykristaloval. Teplota olejové lázně se pak zvýší na 130 °C, na níž se udržuje 4 hodiny, aby se vzniklá hmota pryskyřice temperovala. Pak se polymer izoluje, mele a suší. Polymer má logaritmické viskozitní číslo 60 ml/g. Jemně rozmělněný polymer se pak vnese do baňky s kulovým dnem. Tlak v baňce se sníží na hodnotu nižší než 13,3 Pa, baňka se ponoří do lázně silikonového oleje, kde se ponechá 2 hodiny při teplotě 80 °C a pak 41 hodin při teplotě 135 °C. Logaritmické viskozitní číslo vzniklého polymeru je 122 ml/g. Vzniklý kopolymer se vyznačuje výraznějším endothermním přechodem při teplotě 159 °C (DSC; 20 °C/min.) a 30% krystalinitou, stanovenou pomocí rentgenových paprsků. Výsledný polymer vykazuje glykolidové zbytky v molárním množství přibližně 16 % (odpovídá hmotnostnímu množství 8 %).

P ř í k l a d 10

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 500 ml, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese za suchých podmínek v nepřítomnosti kyslíku 63,6 g dimethyl-1,4-fenylen-bis(oxyacetátu) (0,250 molu), 41,7 g (0,289 molu) trans-1,4-cyklohexandimethanolu, 1,53 g (0,0132 molu) glykolidu a 6,2 mg (0,025 mmolu) (0,0073 % z očekávané hmotnosti polymeru) dibutylcínoxidu. Reaktor se pak propláchne dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje. Ponořený reaktor se napojí na zdroj dusíku, čímž se v něm udržuje tlak 0,1 MPa. Reakční směs se za míchání zahřeje na teploty 160 °C, 190 °C resp. 210 °C, na nichž se udržuje po 2, 1 resp. 2 hodiny, během kteréžto doby se vznikající methanol jímá. Pak se reaktor ponechá přes noc zchladnout na teplotu místnosti. Příští den se tlak v reaktoru sníží na přibližně 13,3 Pa a obsah reaktoru se zahřeje na teploty 190 °C, 210 °C resp. 220 °C, na nichž se udržuje po dobu 1, 1 resp. 7 hodin, čímž polymerace pokračuje. Během polymerování se destilát jímá. Vzniklý polymer se izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Logaritmické viskozitní číslo vzniklého polymeru je přibližně 10,7 g/l. Výsledný polymer obsahuje glykolidové jednotky v molárním množství přibližně 5,0 % (odpovídá hmotnostnímu množství 1,8 %).

Příklad 11

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 500 ml, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se za suchých podmínek bez přítomnosti kyslíku vnese 76,3 g (0,300 molu) dimethyl-1,4-fenylene-bis(oxyacetátu), 27,9 g (0,449 molu) ethylenoxidu, 23,2 g glykolidu (0,200 molu) a 6,2 mg (0,025 mmolu) (0,0063 % z hmotnosti očekávaného polymeru) dibutylcinoxidu. Pak se reaktor propláchne dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje. Ponořený reaktor se napojí na zdroj plynu, aby se tlak dusíku v reaktoru udržel na 0,1 MPa. Reakční směs se pak za míchání zahřeje na teplotu 160 °C, 190 °C resp. 210 °C, na nichž se udržuje po dobu 2, 1 resp. 2 hodin, během kteréžto doby se vznikající methanol jímá. Pak se reaktor ponechá přes noc vychladnout na teplotu místnosti. Příští den se tlak v reaktoru sníží na přibližně 13,3 Pa a obsah reaktoru se zahřeje na teploty 190 °C, 210 °C resp. 220 °C, na nichž se ponechá po dobu 1, 1 resp. 6 hodin. Během této doby se destilát jímá. Vzniklý polymer se izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Vzniklý polymer obsahuje glykolidové jednotky v molárním množství 40 % (odpovídá hmotnostnímu množství 23,5 %) a jeho logaritmické viskozitní číslo je přibližně 133 ml/g.

Příklad 12

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru o objemu 100 ml, opatřeného mechanickým míchadlem a vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese 25,0 g (0,0983 molu) dimethyl-1,4-fenylene-bis(oxyacetátu), 12,2 g (0,197 molu) ethylenglykolu, 1,56 g (0,0134 molu) glykolidu a 4,9 mg (0,019 % z hmotnosti očekávaného polymeru) dibutylcinoxidu. Pak se reaktor propláchne dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje. Ponořený reaktor se napojí na zdroj plynu, aby se tlak dusíku v reaktoru udržel na 0,1 MPa. Reakční směs se za míchání zahřeje na teplotu 180 °C, na níž se udržuje po dobu 7 hodin, během kteréžto doby se vznikající methanol jímá. Poté se reaktor ponechá vychladnout na teplotu místnosti, načež se znovu zahřeje v atmosféře dusíku na teplotu 300 °C, přičemž polymerace pokračuje a část nadbytku ethylenglykolu se odstraní. Pak se teplota sníží na 200 °C a rovněž se sníží tlak v reaktoru. Teploty 200 °C, 220 °C resp. 240 °C se v reaktoru udržují po dobu 0,5, 1,5 resp. 2 hodin, přičemž pokračuje odstraňování destilátu za sníženého tlaku. Vzniklý polymer se izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Vzniklý polymer obsahuje glykolidové jednotky v molárním množství přibližně 12 % (odpovídá hmotnostnímu množství 5,9 %). Logaritmické viskozitní číslo vzniklého polymeru je 95 ml/g. Podle termální mikroskopické analýzy blokového polymeru leží teplota zvratu II. řádu pod 140 °C. Vzniklý polymer se vytlačuje kapilárním rheometrem Instron 1 mm hubicí při teplotě 160 °C a smykové rychlosti 213 s⁻¹. Viskozita taveniny při této teplotě je 220 Pa.s. Vzniklé vlákno se protahuje ledovou vodou, načež se vylouží ve dvou stupních za použití glycerinové dloužící lázně osmkrát při teplotě 53 °C a následně 1,25x při teplotě 65 °C. Vlákno, dloužené v uvedených dvou stupních, se pak stabilizuje za napětí při teplotě 63 °C po dobu 2 hodin.

V dále uvedené tabulce jsou sestaveny hodnoty fyzikálních vlastností, měřené na dlouhém vlákně před a po stabilizování a po vystavení gama-záření v dávce 2,5 Mradů.

T a b u l k a

	před stabilizováním	po stabilizování	po stabilizování a ozáření gama- zářením
průměr (mm)	0,137	0,139	0,139
přímá pevnost v tahu (MPa)	295,58	305,23	307,99
pevnost v tahu v uzlu (MPa)	277,67	279,0	263,2
tažnost (%)	55	40	40
Youngův modul pruž- nosti v tahu (MPa)	7303,4	10955,1	10403,9

Příprava kopolymerů reakcí homopolymeru s glykolidem

Tento druhý typ kopolymeru se připraví reakcí homopolymeru obecného vzorce VI s glykolidem a/nebo laktidem v přítomnosti vhodného katalyzátoru. Tento kopolymer je rovněž znázorněn obecným vzorcem III. Dále uvedené příklady dokládají přípravu těchto kopolymerů reakcí homopolymeru s glykolidem a/nebo laktidem.

P ř í k l a d 13

Do plamenem vysušené baňky s kulovým dnem o objemu 1 000 ml, opatřené vakuově těsným mechanickým míchadlem z nerezavějící oceli a přípojem pro hadici, se za suchých podmínek v nepřítomnosti kyslíku vnese 313,4 g (2,7 molu) glykolidu a 75,7 g jemně rozmělněné, (o velikosti zrn přibližně 1,5 až 2 mm) amorfni, suché poly[ethylen-1,4-fenylene-bis(oxyacetátové)] pryskyřice, připravené v přítomnosti dibutylcínoxidu v hmotnostním množství 0,01974 % jakožto katalyzátoru až po logaritmické viskozitní číslo 63 ml/g. Baňka se pak propláchne dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje, načež se napojí na přívod plynu k udržení tlaku dusíku na hodnotě 0,1 MPa. Reakční směs v reaktoru se pak zahřívá přibližně půl hodiny při teplotě lázně 120 °C k roztavení glykolidu a započatí rozpouštění polyesteru. Pak se teplota zvyšuje rychlostí 1,8 °C/min., až dosáhne 150 °C, na níž se udržuje 8 minut, čímž rozpouštění polyesteru pokračuje. Teplota zahřívací lázně se zvýší na 195 °C průměrnou rychlostí 1,5 °C/min. Míchání je přerušeno před dosažením teploty 195 °C vzhledem k viskozitní povaze reakční směsi. Vznikající polymer krystaluje a udržuje se na teplotě 195 °C po dobu 8 hodin. Pak se polymer izoluje, mele a suší přes noc za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Malé množství nezreagovaného glykolidu se odstraní zahříváním mletého polymeru při teplotě 110 °C za tlaku 13,3 Pa po dobu 16 hodin. Dochází ke ztrátě na hmotnosti přibližně 0,2 %, což naznačuje vysoký stupeň konverze. Rozemletý polymer se prosije k odstranění částic o průměru nižším než 1 mm. Získá se 225 g polymeru zbaveného jemných podílů. Vzorčky polymeru se analyzují a podle NMR spektra má vzniklý polymer chemickou strukturu kopolymeru výše uvedeného obecného vzorce III. Podle NMR spektra obsahuje vzniklý kopolymer glykolidové jednotky v molárním množství 89,5 % (odpovídá hmotnostnímu množství 79,7 %) a poly[ethylen-1,4-fenylene-bis(oxyacetátové)] jednotky v molárním množství 10,5 % (odpovídá hmotnostnímu množství 20,3 %). Logaritmické viskozitní číslo získaného polymeru po prodlouženém zahřívání při teplotě 50 °C k rozpouštění polymeru je 169 ml/g.

P ř í k l a d 14

Do plamenem vysušeného reaktoru o objemu 100 ml, opatřeného míchadlem, se vnese 7,8 g suchého, amorfního, jemně rozmělněného poly[ethylen-1,4-fenyl-bis(oxyacetátu)], (připraveného v přítomnosti dibutylcínoxidu v hmotnostním množství 0,02 %, o logaritmickém viskozitním čísle 91 ml/g), 29,0 g (0,250 molu) glykolidu, 4,0 g (0,028 molu) L(-) laktidu a 10,5 mg (0,138 mmolu) kyseliny glykolové. Po propláchnutí a naplnění reaktoru dusíkem se tlak dusíku v reaktoru udržuje na hodnotě 0,1 MPa po zbytek polymerace. Pak se reaktor ponoří do lázně silikonového oleje a zahřeje na teplotu 105 °C k roztavení glykolidu a k zahájení rozpouštění polyesterové pryskyřice. Teplota se zvýší na 120 °C, aby se rozpouštění pryskyřice dokončilo. Pak se teplota zvýší na 200 °C, na kteréžto hodnotě se udržuje 4 hodiny. Míchání se ukončí, když viskozita polymerující hmoty se tak zvýší, že prakticky zabrání dalšímu míchání. Vzniklý polymer se izoluje, mele a vysuší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Malé množství nezreagovaného monomeru se odstraní zahříváním rozemletého polymeru při teplotách 80 °C a 110 °C vždy po dobu 16 hodin za tlaku přibližně 13,3 Pa. Dochází ke ztrátě na hmotnosti ve výši 2,5 %. Vzniklý terpolymer má logaritmické viskozitní číslo 152 ml/g a obsahuje laktidové jednotky v molárním množství 9 % a glykolidové jednotky v molárním množství 81 %, přičemž zbytek tvoří ethylen-1,4-fenyl-bis-oxyacetátové jednotky.

P ř í k l a d 15

Do plamenem vysušeného skleněného reaktoru, tvořeného baňkou s kulovým dnem o objemu 250 ml, se za suchých podmínek vnese v nepřítomnosti kyslíku 22,0 g amorfního, jemně rozmělněného poly[ethylen-1,4-fenyl-bis(oxyacetátu)] (připraveného v přítomnosti dibutylcínoxidu v hmotnostním množství 0,0044 %, o logaritmickém viskozitním čísle 90 ml/g). Tlak v reaktoru se sníží a reaktor se ponoří do lázně silikonového oleje, v níž se zahřeje na teplotu 40 °C, 63 °C, 77 °C, 86 °C resp. 100 °C, na nichž se udržuje po dobu 1 hodiny, 3/4 hodiny, 1 hodiny, 1 hodiny, resp. 6 hodin pro další vysušení a vykrytalování pryskyřice. Pak se baňka vyjme z lázně a ponechá zchladnout. Studená baňka se propláchně dusíkem. V suchých podmínkách se za nepřítomnosti kyslíku do baňky vnese 91,1 g glykolidu a baňka se opatří adaptorem s přípojem pro hadici a suchým mechanickým míchadlem.

Po propláchnutí se reaktor naplní dusíkem, který se pak udržuje na tlaku 0,1 MPa po zbytek polymerace. Pak se baňka ponoří do lázně silikonového oleje, předehřáté na teplotu 70 °C. Regulace teploty lázně se nastaví na 120 °C, kteréžto teploty se dosáhne za přibližně 5 minut, a glykolid se roztaví za přibližně 25 minut. Míchadlo se spustí hlouběji do reakčních složek a uvede v činnost. Po 5 minutách mírného míchání při teplotě 120 °C se regulátor teploty nastaví na 228 °C, kteréžto teploty se dosáhne za přibližně 30 minut. Jakmile teplota dosáhne 200 °C, spustí se míchadlo tak, že plně zasahuje do reakčních složek. Teplota lázně ve výši 228 °C se udržuje po dobu 2,5 hodiny. Výsledný polymer se izoluje, mele a vysuší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Logaritmické viskozitní číslo polymeru je 110 ml/g.

Malé množství nezreagovaného glykolidu se odstraní zahříváním rozemletého polymeru při teplotě 110 °C za tlaku 13,3 Pa po dobu 16 hodin. Dochází ke ztrátě hmotnosti ve výši 1,2 %, což naznačuje vysoký stupeň konverze. Získaný polymer obsahuje glykolidové jednotky v molárním množství 90 % (odpovídá hmotnostnímu množství 80,5 %).

P ř í k l a d 16

Do plamenem vysušené baňky s kulovým dnem o objemu 250 ml se za suchých podmínek za nepřístupu kyslíku vnese 22,0 g jemně práškového, jako troud suchého poly[ethylen-1,3-fenylene-bis(oxyacetátu)] (připraveného v přítomnosti dibutylcínoxidu v hmotnostním množství 0,0071 % až k získání logaritmického viskozitního čísla 84 ml/g) a 91,1 g (0,785 molu) glykolidu. Baňka je opatřena nástavcem s přípojem pro hadici a se suchým mechanickým míchadlem. Po propláchnutí a naplnění reaktoru dusíkem se tlak dusíku v reaktoru udržuje na 0,1 MPa po zbytek polymerace. Pak se reaktor ponoří do lázně silikonového oleje, předehřáté na teplotu 70 °C, které se dosáhne v lázni přibližně za 5 minut. Po asi 25 minutách je glykolid roztaven a míchadlo se zčásti ponoří do reakčních složek a uvede v činnost. Asi po 5 minutách mírného míchání při teplotě 120 °C se regulátor teploty nastaví na 225 °C, kteréžto teploty se dosáhne asi za 25 minut. Když teplota dosáhne 160 minut, ponoří se míchadlo úplně do reakčních složek. Teplota lázně 225 °C se udržuje po dobu 2,5 hodiny. Vzniklý polymer se izoluje, mele a vysuší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Logaritmické viskozitní číslo polymeru je 126 ml/g. Malé množství nezreagovaného glykolidu se odstraní zahříváním roztaveného polymeru při teplotě 110 °C za tlaku 13,3 Pa po dobu 16 hodin. Dochází ke ztrátě na hmotnosti 1,1 %, což naznačuje vysoký stupeň konverze.

P ř í k l a d 17

Polymerace se provádí, jak popsáno v příkladu 16, s tou výjimkou, že se do baňky vnese 29,3 g rozmělněného, jako troud suchého poly[oktamethylen-1,4-fenylene-bis(oxyacetátu)] (připraveného v přítomnosti dibutylcínoxidu v hmotnostním množství 0,0054 %, o logaritmickém viskozitním čísle 78 ml/g) a 91,1 (0,785 molu) glykolidu.

Po zpolymerování se vzniklý polymer izoluje, mele a vysuší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Polymer má logaritmické viskozitní číslo 121 ml/g.

P ř í k l a d 18

Do plamenem vysušené baňky s kulovým dnem o objemu 250 ml se za suchých podmínek v nepřítomnosti kyslíku vnese 29,2 g rozmělněného poly[trans-1,4-cyklohexylendikarbinyl-1,4-fenylene-bis(oxyacetátu)] (připraveného v přítomnosti dibutylcínoxidu v hmotnostním množství 0,0054 % až do logaritmického viskozitního čísla 93 ml/g). Tlak v baňce se sníží a obsah baňky se zahřívá na teplotu vyšší než teplota místnosti k dokonalému vysušení pryskyřice. Po vpuštění dusíku se do reaktoru za suchých podmínek v nepřítomnosti kyslíku vnese 91,1 g (0,785 molu) glykolidu. Reaktor se opatří nástavcem s přípojem pro hadici a se suchým mechanickým míchadlem. Po propláchnutí reaktoru a po jeho naplnění dusíkem se tlak dusíku v reaktoru pak udržuje na 0,1 Pa po zbytek polymerace. Poté se reaktor ponoří do lázně silikonového oleje, předehřáté na teplotu 70 °C. Regulátor teploty se nastaví na 120 °C a glykolid se ponechá roztavit. Míchadlo se částečně spustí do reakčních složek a uvede v činnost. Pak se teplota zvýší na 230 °C, na kteréžto hodnotě se udržuje po dobu 2 hodin. Když teplota dosáhne 220 °C, míchadlo se úplně spustí do reakční směsi.

Vzniklý polymer se izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Získaný polymer má logaritmické viskozitní číslo 135 ml/g. Malé množství nezreagovaného glykolidu se odstraní zahříváním mletého polymeru při teplotě 110 °C za tlaku 13,3 Pa po dobu 1,6 hodiny. Pozoruje se ztráta na hmotnosti ve výši 2,0 %, což naznačuje vysoký stupeň konverze. Získaný polymer obsahuje glykolidové jednotky v molárním množství 90 % (odpovídá hmotnostnímu množství 75,7 %).

Příklad 19

Do plamenem vysušené baňky s kulovým dnem o objemu 100 ml, opatřené vakuově těsným mechanickým míchadlem z nerezavějící oceli a přípojem pro hadičku, se vnese 19,4 g (0,167 molu) glykolidu a 10,6 g jemně rozmělněné (o velikosti zrn v rozmezí 1,5 až 2,0 mm), amorfni, jako troud suché poly[ethylen-1,4-fenylene-bis(oxyacetátové)] polyesterové pryskyřice (připravené v přítomnosti dibutylcinoxidu v hmotnostním množství 0,02 % až do logaritmického viskozitního čísla 91 ml/g). Baňka se pak propláchne a naplní dusíkem, ponoří do lázně silikonového oleje a připojí ke zdroji plynu, aby se tlak dusíku v baňce udržoval na 0,1 MPa. Reakční směs se zahřeje na teplotu 120 °C pro roztavení glykolidu a nabobtnání a případnému rozpuštění polyesterové pryskyřice. Pak se teplota zvýší na 170 °C, na kteréžto hodnotě se udržuje po 20 hodin (míchání se přeruší, jakmile se polymer stane příliš viskózní, aby jej bylo možno míchat), během kteréžto doby vznikající polymer krystaluje. Pak se polymer izoluje, mele a suší za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Malé množství nezreagovaného glykolidu se odstraní zahříváním roztaveného polymeru při teplotě 80 °C po dobu 16 hodin za sníženého tlaku: (dochází ke ztrátě na hmotnosti v hodnotě 0,1 %). Polymer zbavený těkavých podílů má logaritmické viskozitní číslo 168 ml/g a 37 %ní krystalinitu (měřeno difrakcí rentgenových paprsků), teplotu tání 224 °C (měřeno pomocí DSC, 20 °C/min.) a složení (stanovené podle NMR spektra ^{13}C): ethylen-1,4-fenylene-bis-oxyacetátové jednotky v molárním množství $20,1 \pm 0,9$ % (odpovídá hmotnostnímu množství přibližně 35,3 %) a glykolidové jednotky v molárním množství $79,9 \pm 0,9$ % (odpovídá hmotnostnímu množství přibližně 64,7 %).

Získaný polymer zbavený těkavých podílů se vytlačuje rheometrem Instron smykovou rychlostí $2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ hubicí o průměru 1 mm. Extrudát se ochladí v ledové vodě, načež se drolí ve dvou stupních. Šestkrát při teplotě 53 °C a následně 1,5x při teplotě 70 °C. Dloužené vlákno má průměr 0,135 mm, pevnost v tahu v hladkém stavu 847,97 MPa, pevnost v tahu v uzlovitém stavu 723,88 MPa, prodloužení při přetržení 20 % a Youngův modul 12478,3 MPa. Vlákno se pak temperuje za napětí při teplotě 113 °C po dobu 9 hodin. Logaritmické viskozitní číslo temperovaného monofilního vlákna před a po sterilizaci ozářením gama-paprsky v dávce 2,5 Mradu je 130 ml/g resp. 118 ml/g.

Při výrobě kopolymerů v tomto aspektu vynálezu je poly[fenylene-bis(oxyacetát)] výhodně zakončen hydroxylovými skupinami, tj. připravuje se za použití stechiometrického nadbytku diolu, má však rovněž výhodně mít dostatečnou molekulovou hmotnost, aby byl omezen počet OH skupin přítomných v polymerační reakční směsi, poněvadž tyto OH skupiny budou určovat polymerační stupeň. S výhodou má homopolymer logaritmické viskozitní číslo alespoň 10 ml/g. V případě, že se má připravit homopolymer o nízkém polymeračním stupni, je možno přidat hydroxylový regulátor řetězce o nízké molekulové hmotnosti, jako je kyselina glykolová nebo laurylalkohol. Výhodnými kopolymermi jsou ty, které mají logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1g/l v hexafluorisopropylalkoholu. Výhodné je logaritmické viskozitní číslo nových kopolymerů podle vynálezu v rozmezí 60 až 160 ml/g nebo i trochu vyšší. Kdekoli se v tomto popisu uvádí logaritmické viskozitní číslo, je vyjádřeno rozměrem ml/g a stanoveno při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

Při výrobě výše popsaných kopolymerů si původní poly[fenylene-bis(oxyacetát)] nepodržuje svou původní délku a do poly[fenylene-bis(oxyacetátového)] polymerového řetězce se začleňují glykolátové jednotky za vzniku krátkých sekvencí poly-oxyacetátového polymeru spojených polyglykolátovými řetězci. Poměrná délka obou těchto polymerových segmentů je dána složením původní reakční směsi a reakčními podmínkami. Umístěním těchto nových stabilizujících jednotek poly[fenylene-bis(oxyacetátu)] po celém řetězci polyglykolové kyseliny je nový polymer podle vynálezu stabilizován proti záření o vysoké energii, jako jsou gama-paprsky z izotopu kobaltu ^{60}Co a získají se vstřebatelné materiály, sterilizovatelné ozářením.

Při výrobě různých těchto kopolymerů reaguje glykolid s novým homopolymerem podle vynálezu nebo se směsí diolu a monomeru nepravidelným způsobem za vzniku výše popsaných vstřebatelných materiálů. Tyto kopolymery mají lepší mechanické vlastnosti, pevnost v tahu a rychleji se vstřebávají než méně pravidelné kopolymery. Toto je v souladu s očekáváním, poněvadž čím větší množství polyglykolové kyseliny je přítomno v polymeru, tím vstřebatelnější jsou výsledné produkty.

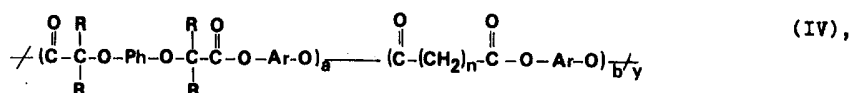
Kopolymery vyrobené v souladu s tímto aspektem vynálezu, tj. z homopolymeru a glykolidu a/nebo laktidu obsahují poly[fenylen-bis(oxyacetátové)] jednotky v hmotnostním množství s výhodou nižší než 40 % a glykolidové jednotky v hmotnostním množství vyšším než 60 %. Tyto kopolymery jsou obzvláště vhodné pro výrobu tvarovaných, vstřebatelných, sterilizovaných chirurgických potřeb majících dobrou pevnost, poněvadž se tyto kopolymery snadno orientují. Jsou proto tyto kopolymery obzvláště vhodné pro použití k výrobě sterilního chirurgického hedvábí, zejména hedvábí s připojenou jehlou.

Kopolymery obsahující poly[fenylen-bis(oxyacetátové)] jednotky v hmotnostním množství 41 až 79 % a glykolidové jednotky v hmotnostním množství 21 až 59 %, i když nejsou obzvláště vhodné pro výrobu velmi pevného, orientovaného chirurgického hedvábí, jsou použitelné pro výrobu tvarovaných, vstřebatelných chirurgických potřeb, sterilizovatelných zařízení o vysoké energii.

Vláknotvorných polymerů podle vynálezu je možno použít pro výrobu výztužných vláken na částečně nebo zcela vstřebatelné sestavy, kterých se používá pro podpírání implantátů a protetických pomůcek. Polymerů podle vynálezu je rovněž možno použít v práškové podobě jako vstřebatelných plniv v částečně vstřebatelných nebo ve zcela vstřebatelných implantátech nebo protetických pomůckách.

Příprava nepravidelných kopolymerů

Nepravidelnými kopolymery podle vynálezu jsou nepravidelné kopolymery sterilizovatelné zařízení, které jsou znázorněny obecným vzorcem IV



kde

Ar znamená fenyleneovou skupinu vázanou v poloze 1,3 nebo 1,4

Ph a R mají význam uvedený pod vzorcem I,

n znamená číslo o průměrné hodnotě 4 až 10,

a a b znamenají čísla, jejichž průměrná hodnota představuje poměrná množství obou složek polymeru, a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává polymerační stupeň při vytvoření tuhého polymeru majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu.

Zpravidla tyto polymery vznikají reakcí diacetátu hydrochinonu s kyselinou sebakovou a fenylene-bis(oxyacetátovými) monomery postupem podle vynálezu. Dále jsou uvedeny specifické příklady přípravy takovýchto kopolymerů.

Příklad 20

Do reaktoru o objemu 100 ml, vhodného pro polykondenzační reakce, se vnese 3,6 g (0,0159 molu) kyseliny 1,4-fenylene-bis(oxyoctové), 3,3 g (0,0163 molu) kyseliny sebakové, 6,5 g (0,0335 molu) diacetátu hydrochinonu a 4,2 mg (0,027 mmolu) dibutylcínoxidu. Reaktor se pak propláchne a naplní dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje, načež se zahřívá v atmosféře dusíku 5 hodin při teplotě 235 °C. Kyselina octová, vznikající během polymerace se jímá a odstraňuje. Pak se tlak sníží na přibližně 13,3 Pa a v zahřívání se pokračuje po další 3 hodiny při teplotě 235 °C, přičemž se nadále destilát odstraňuje. Výsledný polymer má logaritmické viskozitní číslo 59 ml/g v hexafluorisopropylalkoholu.

Příklad 21

Do reaktoru o objemu 100 ml, opatřeného míchadlem a vhodného pro provádění polykondenzačních reakcí, se vnese 6,0 g (0,026 molu) kyseliny 1,4-fenylene-bis(oxyoctové), 2,7 g (0,013 molu) kyseliny sebakové, 1,9 g (0,013 molu) kyseliny adipové, 10,8 g (0,0557 molu) diacetátu hydrochinonu a 6,6 mg (0,027 mmolu) dibutylcínoxidu. Reaktor se propláchne a naplní dusíkem a ponoří do lázně silikonového oleje, načež se zahřeje na teplotu 235 °C, na níž se udržuje 3 hodiny. Kyselina octová, vznikající během polymerace, se jímá a odstraňuje. Pak se tlak sníží na přibližně 13,3 Pa a v zahřívání se pokračuje po další 3 hodiny při teplotě 235 °C, přičemž se destilát odstraňuje. Výsledný polymer je nerozpustný v hexafluorisopropylalkoholu. Polymer je ze 40 % krystalický (zjištěno rentgenovou difrakcí) a má teplotu tání 225 °C (měřené pomocí DSC). Monofilní vlákno terpolymeru ztrácí 47 % své hmotnosti po zahřívání k varu v pufrovém roztoku o pH 7,25 po dobu 23 hodin.

Výsledný polymer je pomalu se vstřebávajícím materiálem a může být zpracován z taveniny. Je krystalický a lze jej použít pro výrobu chirurgických pomůcek, které jsou sterilizovatelné zářením o vysoké energii.

Výroba sterilizovatelných chirurgických zařízení

Následující příklady popisují jednotlivé žádoucí vlastnosti chirurgického hedvábí a jiných chirurgických zařízení, vyrobených z nových polymerů podle vynálezu. V těchto příkladech jsou uvedeny hodnoty různých parametrů, jako je pevnost v tahu a absorpční charakteristika apod. Měření hodnot těchto parametrů se provádí takto:

Získání údajů o vstřebatelnosti

Za aseptických podmínek se vzorky hedvábí o délce 2 cm implantují do levého a pravého hýžděového svalu samičky krysy Long-Evans. Tyto vzorky se implantují vždy dvěma krysám pro každý zkoumaný časový úsek. Se zkušebními zvířaty se při těchto zkouškách zachází v souladu s úředními předpisy. Krysy se pak usmrtí v daný okamžik udušením pomocí kysličníku uhlíčitého, načež se jejich hýžděové svaly vyjmou a fixují v pufované formaci. Podle standardních histologických postupů se připraví obarvené (H a E) řezy svalové tkáně a implantovaného hedvábí pro mikroskopické pozorování. Použitím okulárového mikrometru se určí přibližný průřez hedvábí z obou míst. Průřezová plocha po 5 dnech implantace se použije jako referenční hodnota pro určení průřezové plochy (v %), zbývající po dalších časových intervalech.

Odezva tkání na implantované hedvábí se stanoví níže popsanou metodou. Pro zjištění odezvy na implantované hedvábí se použije metody, vzniklé upravením metody popsané Sewellem, Wilandem a Craverem (Surg., Gynecol. and Obstet., 100, str. 483-494, 1955). Při této metodě se přiřadí šířce zóny, v níž dochází k reakci, kterážto šířka se měří podél poloměru od středu průřezu hedvábí, určitý stupeň:

šířka zóny	stupeň
0 až 25 μm	0,5
25 až 50 μm	1,0
50 až 200 μm	2,0
200 až 400 μm	3,0
400 až 600 μm	4,0

Buněčná odezva se hodnotí měřítkem 0 až 4 na základě vzrůstající koncentrace buněk v zónách, v nichž dochází k reakci. Stupeň 0,5 je přiřčen tam, kde pouze několik málo buněk je široce rozptýlené v reakční zóně, zatímco stupeň 4 je přiřčen tam, kde dochází k vysoké koncentraci buněk.

Při určování míry reakce se reakční zóně a zánětlivým buňkám přiřadí činitelé závažnosti takto:

charakteristika	činitel závažnosti
šířka zóny	5
celková hustota buněk	3
neutrofily	6
obří buňky	2
lymfocyty/plazmové buňky	1
makrofágy	1
eosinofágy	1
fibroplasty/fibrocyty	1

Míra reakce na vzorek se vypočte takto:

parametr	stupeň	x	činitel závažnosti	=	míra reakce
zóna	2		5		10
hustota buněk	2		3		6
makrofágy	2		1		2
obří buňky	1		2		2
fibroplasty	2		1		2
					<u>22</u>

Míru reakce lze dále zařadit do určitých kategorií s tímto rozmezím: 0 - žádná, 1 - 8 minimální, 9 - 24 slabá, 25 - 40 mírná, 41 - 56 výrazná, nad 56 velmi značná.

Tažnost a modul pružnosti se stanoví standardními zkušebními metodami Instron používanými v průmyslu.

Zachování mezi pevností:

Mez pevnosti vzorku se stanoví implantací dvou pruhů vzorku pod hřbetní kůži každé z dvanácti krys Long-Evans. Tím se implantuje 24 pruhů každého vzorku pro celkem tři časové úseky implantace, osm příkladů každého vzorku na každý časový úsek implantace. Časové úseky ponechání vzorku in vivo jsou 7, 14 a 21 dní. Hodnota poměru průměrné (z osmi stanovení) hodnoty meze pevnosti (určené pomocí přístroje Instron na měření pevnosti v tahu podle standardního zkušebního postupu) při každém z uvedených časových úseků k průměrné (z osmi stanovení) hodnotě meze pevnosti, získané na vzorku před implantací, představuje mez pevnosti pro příslušný časový úsek.

Většinu polymerů zde popsaných je možno snadno vytlačovat kapilárním rheometrem Instron nebo šnekovým vytlačovacím strojem při teplotě zpravidla převyšující teplotu tání polymeru o 10° až 70 °C. Vzniklý extrudát je možno dloužit v jednom nebo dvou stupních použitím sady herkých válců nebo glycerinové lázně nebo kombinací obou těchto prostředků. Poměr dloužení může být v rozmezí od asi 300 do 900 %. Některé z polymerů podle vynálezu skýtají orientovaná vlákna, vyznačující se výjimečnými pevnostními vlastnostmi. Typické provazce o tloušťce 0,20 až 0,25 mm z těchto materiálů mohou mít pevnosti v tahu v rozmezí 275,6 až 826,8 MPa a přímé pevnosti v tahu v rozmezí 344,5 až 1 171,3 MPa a moduly pružnosti v tahu vyšší než 6 890 MPa. Podle složení polymeru je tažnost (prodloužení při přetržení) v rozmezí od asi 3 do 30 %. Údaje o vstřebatelnosti in vitro a in vivo typických polymerů podle vynálezu naznačují tendenci polymerů, mají být vstřebány při použití jako chirurgické pomůcky po uplynutí 90 dnů až déle než 1 rok. Polymery podle vynálezu se dají snadno vytlačovat jako pevná vlákna použitelná při výrobě vstřebatelných monofilních chirurgických šicích nití. Polymeru vyrobeného způsobem podle vynálezu je možno použít pro výrobu chirurgických šicích nití o extrémně malém průměru, jako jsou například šicí nitě používané při operacích oka. Monofilní vlákna je možno stabilizovat při teplotě v rozmezí 60 až 130 °C po dobu 2 až 20 hodin pro zlepšení jejich pevnostních vlastností a konvenční stability, přičemž podmínky závisí na tom kterém polymeru a lze je pokusně stanovit.

Příklad 22

Polymer, vyrobený jak popsáno v příkladu 13, se zvlákní z taveniny v rheometru Instron při teplotě 245 °C za použití trysky 1 mm o poměru délky k šířce 24 : 1 a o smykové rychlosti 213 s⁻¹. Extrudát se vede ledovou vodou a následně se dlouží v glycerinové dloužicí lázni ve dvou stupních. První stupeň je dloužen 5x při teplotě 49 °C, načež následuje dloužení 1,5x při teplotě 92 °C. Logaritmické viskozitní číslo extrudátu je 152 ml/g, měřeno při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/l v hexafluorisopropylalkoholu. Podle zjištění jsou vlákna z 33 % krystalická a po stabilizaci v napjatém stavu při teplotě 112 °C po dobu 9 hodin jsou krystalická z 36 %. Výsledné vlákno má průměr 0,179 mm. Vlastnosti vláken jsou uvedeny v následující tabulce:

	dloužení 5x	dloužení 5x následované dloužením 1,5x	dloužené vlákno po stabilizaci
pevnost v tahu (MPa)	831,62	1185,1	1198,9
pevnost v tahu v uzlu (MPa)	505,73	716,56	806,13
tažnost (%)	53	12	11
modul pružnosti v tahu (MPa)	5305,3	11781,9	16673,8

P ř í k l a d 23

Polymery vyrobené, jak popsáno v příkladu 13, se vytlačují vytlačovacím strojem se zvláknovací tryskou o šestnácti otvorech o průměru 0,3 mm za použití zvláknovacího maziva, čímž se vyrobí 6 400 m příze s denier 56,8 g (denier jednoho vlákna = 3,55 g). Podmínky při vytlačování jsou tyto:

teplota taveniny v bloku	:	-500 °C
teplota taveniny ve zvláknovací trysce	:	-510 °C
teplota vzduchu v komíně	:	-520 °C
prosazení	:	-485 g/h

Provede se orientace při poměru dloužení 5x, přičemž teplota podávacího válce je 155 °C a teplota stabilizačního válce je 195 °C.

Z příze se vyrobí spletený kabel, sestávající ze tří základních nití, z nichž každá je tvořena 16 elementárními vlákny, a z 16 nosmých nití, z nichž každá je tvořena 16 elementárními vlákny.

Spletený kabel se za horka napíná a stabilizuje v napjatém stavu. Denier kabelu je 1 072 g a jeho průměr je 0,343 mm. Kabel má tažnost (prodloužení při přetržení) 23 %, přímou pevnost v tahu 734,9 MPa a pevnost v tahu v uzlu 462,59 MPa. Pro použití jako kontrola se stejným způsobem vytlačí vzorek kyseliny polyglykolové, vyrobí se kabel a následně se podrobí obdobnému zpracování. Kabely se rozřeží na vhodné délky, vloží do oddělených papírových složek a větracími otvory opatřených obalů z teplem svažitelných folií. Pak se kabely sterilizují ozářením gama-paprsky za standardních podmínek používaných v průmyslu. Určí se fyzikální vlastnosti obou typů kabelu a výsledky těchto zkoušek jsou sestaveny v níže uvedené tabulce:

	polymer podle vynálezu před ozářením (př. 13)	polymer podle vynálezu po ozáření dávku 2,89 Mradu (Př. 13)	kyselina polyglykolová před ozářením	kyselina polyglykolová po ozáření dávkou 2,76 Mradů
průměr (mm)	0,345	0,340	0,358	0,36
přímá pevnost v tahu (MPa)	729,6	689,4	901,0	780,4
pevnost v tahu v uzlu (MPa)	448,1	421,9	510,16	411,57
tažnost (%)	24	22	19	16

Stanoví se charakteristické údaje o vstřebání kabelu podle vynálezu a kontrolního kabelu z kyseliny polyglykolové. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Zbývající průřezová plocha (%)

	počet dní po implantaci				
	5	70	91	119	182
kabel podle vynálezu, ozářený dávkou 2,89 Mradu (př. 15)	100	92	49	1	0
kabel z kyseliny polyglykolové, ozářený dávkou 2,76 Mradu	100	59,5	19,5	3	0

Vzorky kabelů podle vynálezu vyvolají odezvu tkáně v míře, spadající v uvedené stupnici do "slabého" (9-24) rozmezí, přičemž je několik nulových hodnot u časových úseků 91 a 119 dní.

Jak pro kabel podle vynálezu (příklad 13), tak pro kontrolní kabel vyrobený z kyseliny polyglykolové se určí průměrné hodnoty meze pevnosti po 7 nepřetržitých implantacích v kryších. Výsledky těchto zkoušek jsou sestaveny v níže uvedené tabulce:

	počet dní			
	0	7	14	21
kabel podle vynálezu neozářený (př. 15)				
kg	4,318	5,280	4,522	4,190
%	100	122	105	97
kabel podle vynálezu ozářený dávkou 2,85 Mradu (př. 15)				
kg	4,281	4,826	3,745	3,069
%	100	113	88	72
kabel podle vynálezu ozářený dávkou 5 Mradů (př. 15)				
kg	3,895	4,286	3,578	2,138
%	100	110	92	55
kyselina polyglykolová neozářená				
kg	6,088	6,837	4,495	3,110
%	100	112	74	51
kabel z kyseliny polyglykolové, ozářený dávkou 2,75 Mradů				
kg	5,793	5,021	2,229	0,00
%	100	87	38	0
kabel z kyseliny polyglykolové, ozářený dávkou 5,33 Mradů				
kg	5,861	4,404	0,926	0,00
%	100	75	16	0

Typické vláknotvorné polymery podle vynálezu je možno snadno zvláknit použitím šňákové-
ho vytlačovacího stroje se zvláknovací tryskou s mnoha otvory při teplotách zpravidla přesá-
hujících teplotu tavení polymeru o asi 10 °C až 70 °C. Pomocí zvláknovacího maziva je možno
extrudát dloužit k získání mnohovláknenné příze s požadovaným denier monofilního vlákna
v rozmezí 1 až 5. Z mnohovláknenné příze je možno vyrobit kabel, který se za horka natahuje
a pere, čímž se získají žádoucí velikosti chirurgických šicích nití ve velikostech v rozmezí
2 až 8,0. Pro další zlepšení pevnostních vlastností a rozměrové stálosti chirurgických
šicích nití je možno tyto stabilizovat při teplotě v rozmezí 60 až 150 °C po dobu 2 až 20
hodin.

Typické lisovatelné polymery podle vynálezu je možno snadno tvarovat lisostříkem nebo
tvářet tlakem při teplotách zpravidla přesahujících teplotu tavení polymeru o 10 ° až 70 °C:

Vstřebatelné chirurgické šicí nitě a jiné vstřebatelné výrobky z polymerů obsahujících
fenylen-bis-oxyacetátové jednotky jakožto integrální část řetězce je možno sterilizovat dáv-
kou přibližně 2,5 Mradu gama-záření za použití isotopu kobaltu ⁶⁰Co jakožto zdroje záření.
Dochází k minimální ztrátě fyzikálních vlastností, jak lze zjistit z porovnání logaritmické-
ho viskozitního čísla, pevnosti v tahu a pevnosti in vivo s obdobnými vlastnostmi
kontrolních materiálů nevystavených ozáření gama-paprsky z isotopu kobaltu. Toto neočekávané
zachování fyzikálních vlastností u nových polymerů podle vynálezu je výraznou výhodou v po-
rovnání s komerčně dostupnými synthetickými vstřebatelnými chirurgickými šicími nitěmi,
u nichž po sterilizování zářením o vysoké energii dochází k výraznému zhoršení fyzikálních
vlastností.

Polymery vyrobené způsobem podle vynálezu lze snadno barvit buď přidáním barviva během
polymerace nebo při vytlačování taveniny, přičemž se používá obvyklých disperzních barviv,
jako je například violeť č. 2 a zeleň č. 6 firmy D&C. Rozpustnost těchto barviv v částečně
aromatických polymerech a s ní spojené přijímání barviv dovolují použití disperzních
barviv v různých koncentracích, čímž se dosáhne požadované intenzity zbarvení u různě tvaro-
vaných předmětů.

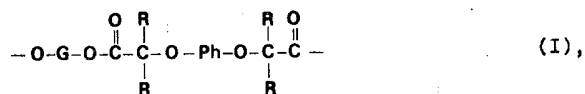
Na kabelové chirurgické šicí nitě, vyrobené z polymerů podle vynálezu je možno nanést
vhodné povlaky pro zlepšení manipulovatelnosti s nimi a pro zlepšení utažitelnosti, jakož
i pro snížení poškození tkáně po šití, pro zlepšení nerozvazatelnosti uzlu a udržení co nej-
menší vzlínavosti kabelu a pravděpodobnosti infekce. Povlaky mohou být vytvořeny ze vstřeba-
telných, nízkotajících alkylenoxalátových kopolymerů o nízkém polymerčním stupni a mohou se
nanášet vhodnými způsoby. Na kabel chirurgických šicích nití je též možno nanést vhodným
způsobem vícevrstvý povlak vyrobený ze stearátu vápenatého a 65/35 poly(L(-)laktid-ko-
-glykolidu).

I když mnohé z předchozích příkladů se týkají přípravy chirurgických šicích nití a mono-
filního hedvábí, je možno některých z nových polymerů vyrobených způsobem podle vynálezu
též použít pro výrobu jiných konstrukcí chirurgických šicích nití, majících jak jednovlákní-
tou, tak mnohovláknitou konfiguraci, a lze jich též použít pro výrobu chirurgických tkanin
a/nebo svařovaných umělých pomůcek, jako jsou žilní a tepenné rouby. Kromě toho je možno
těchto nových materiálů použít k výrobě různých tvarovaných předmětů, jako jsou ortopedické
čepy, šrouby, destičky a svorky, spony, příchytky, háčky a stiskací závěry, různé kostní
náhražky, jako jsou protézy, dále jehly, nitroděložní nástroje, různé kapiláry, jako jsou
močodonné trubice atd., různé žilní implantáty, spojky nebo opěry, meziobratlové destičky
apod.

I když byl vynález v předchozím podrobně popsán, je přesto zřejmé, že je možno k uvede-
nému popisu připojit různé obměny a modifikace, aniž by tím byl narušen smysl a rozsah
vynálezu, tak jak je definován v přiložené definici předmětu vynálezu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého polymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce I



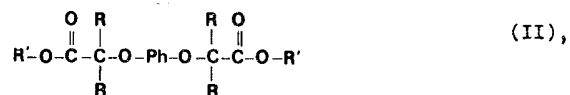
ve kterém

G znamená zbytek dvojmocného alkoholu bez hydroxylových skupin, majícího 2 až 16 atomů uhlíku,

Ph znamená fenylenový zbytek vázaný v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4- a

každý ze symbolů R znamená vodík nebo methylovou skupinu,

vyznačující se tím, že se fenylenbis-oxyacetát obecného vzorce II



ve kterém

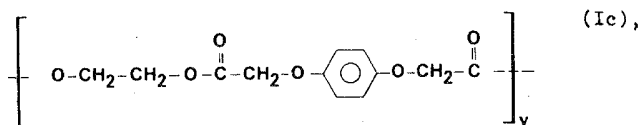
R a Ph mají výše uvedený význam a

každý ze symbolů R' znamená nezávisle na druhém symbolu R' methylovou, ethylovou nebo fenyllovou skupinu,

nechá reagovat s dvojmocným alkoholem o 2 až 16 atomech uhlíku v přítomnosti katalyzátoru za teploty 120 až 240 °C v inertní atmosféře za vzniku polymeru o nízké molekulové hmotnosti, načež se zvýšením teploty na teplotu 160 až 240 °C za současného snížení tlaku na hodnotu nižší než 667 Pa vyrobí polymer o vyšší molekulové hmotnosti, mající logaritmické viskozitní číslo alespoň 10 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se dimethylfenylen-bis-oxyacetát nechá reagovat s alifatickým diolem o 2 až 16 atomech uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého polymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce Ic



ve kterém

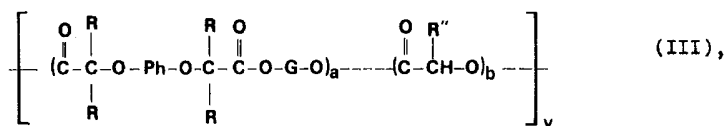
y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace

vyznačující se tím, že se dimethylfenylen-bis-oxyacetát nechá reagovat s ethylenglykolem v přítomnosti katalyzátoru při teplotě 120 až 220 °C v atmosféře dusíku za vzniku polymeru o nízké molekulové hmotnosti, načež se tento reakční produkt zahřívá na teplotu 160 až 240 °C, přičemž se současně sníží tlak na méně než 666,6 Pa, za vzniku polymeru o vyšší molekulové hmotnosti, majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se molekulová hmotnost vzniklého polymeru zvýší další polymerací v tuhém stavu mletého polymeru při teplotě pod teplotou tání polymeru, nikoliv však nižší než 80 °C.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru použije dibutylcín-oxidu nebo oktoátu cínatého.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého kopolymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce III



ve kterém

G znamená zbytek dvojmocného alkoholu po odstranění hydroxylových skupin, majícího 2 až 16 atomů uhlíku,

Ph znamená fenylenový zbytek vázaný v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-,

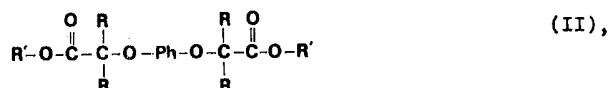
R znamená vodík nebo methylovou skupinu,

R'' znamená vodík nebo methylovou skupinu,

a a b znamenají čísla, jejichž průměrné hodnoty představují poměrná množství obou jednotek uvedených v závorkách v kopolymeru, a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace, mající za následek vznik tuhého polymeru,

vyznačující se tím, že se nechá reagovat směs fenylen-bis-oxyacetátu obecného vzorce II



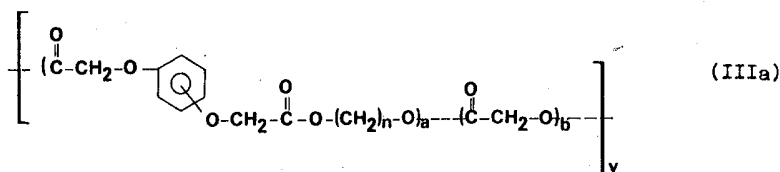
ve kterém

R a Ph mají výše uvedený význam a

každý ze symbolů R' znamená nezávisle na druhém symbolu R' methylovou, ethylovou nebo fenylovou skupinu,

a glykolidem a dvojmocným alkoholem se 2 až 16 atomy uhlíku v přítomnosti katalyzátoru za teploty 120 až 240 °C v inertní atmosféře k získání tuhého polymeru, majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

7. Způsob podle bodů 1 a 6 k výrobě vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého, v podstatě nepravidelného kopolymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce IIIa



ve kterém

n znamená 2 až 6,

benzenový kruh je substituován v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-,

a a b znamenají čísla mající takové průměrné hodnoty, že jednotky o krátkém řetězci, představované symbolem b , zahrnují méně než 20 % z hmotnosti polymeru, a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace,

vyznačující se tím, že se nechá reagovat směs dimethylfenylen-bis-oxyacetátu, glykolidu a alkylenglykolu se 2 až 6 atomy uhlíku v přítomnosti katalyzátoru při teplotě 120 až 240 °C v atmosféře dusíku k získání tuhého polymeru, majícího logaritmické viskozitní číslo 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

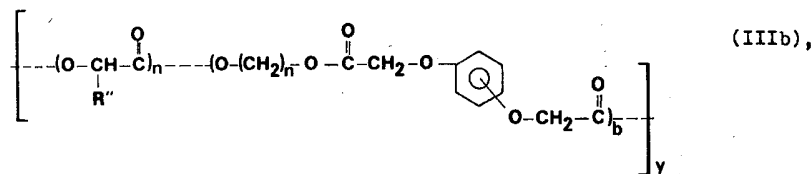
8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se směs dále zahřívá na teplotu 160 až 240 °C za sníženého tlaku nižšího než 666,6 Pa.

9. Způsob podle bodů 7 nebo 8, vyznačující se tím, že jako katalyzátoru se použije dibutylcínnoxidu nebo oktoátu cínatého.

10. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se použije para-isomeru dimethylfenylen-bis-oxyacetátu.

11. Způsob podle bodu 1 k výrobě vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého kopolymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce III, kde G, Ph, R, R', a , b , a y mají význam uvedený v bodu 6, vyznačující se tím, že se nechá polymer, sestávající z jednotek obecného vzorce I, kde G, Ph a R mají význam uvedený v bodu 1, reagovat s glykolidem nebo se směsí glykolidu s laktidem za teploty 120 až 240 °C k získání tuhého polymeru majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

12. Způsob podle bodů 1 a 11 k výrobě vstřebatelného, zářením sterilizovatelného, normálně tuhého kopolymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce IIIb



ve kterém

R' znamená vodík nebo methylovou skupinu,

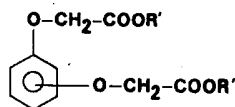
benzenový kruh je substituován v poloze 1,3- nebo 1,4-,

n znamená 2 až 6,

a a b znamenají čísla, jejichž průměrné hodnoty jsou takové, že opakované jednotky, představované symbolem a zahrnují více než 60 % hmotnosti polymeru, a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace,

vyznačující se tím, že se fenylen-bis-oxyacetát obecného vzorce



ve kterém

R' znamená methylovou, ethylovou nebo fenylovou skupinu a

benzenový kruh je substituován v poloze 1,3 nebo 1,4-,

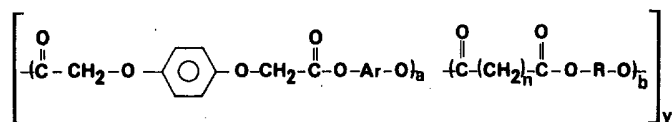
nechá reagovat s alkylenglykolem o 2 až 6 atomech uhlíku v přítomnosti katalyzátoru při teplotě 120 až 220 °C v inertní atmosféře, reakce se nechá dále pokračovat při teplotě 160 až 240 °C za sníženého tlaku nižšího než 666,7 Pa, načež se přidá glykolid nebo směs glykolidu s laktidem a reakce se nechá pokračovat při teplotě 140 až 240 °C k získání tuhého polymeru, majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

13. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že jako katalyzátoru se použije dibutylcínoxidu nebo oktoátu cínatého.

14. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že jako fenylen-bis-oxyacetátu se použije dimethylfenylen-bis-oxyacetátu.

15. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že se reakce nechá dále pokračovat při teplotě vyšší než 225 °C k získání tuhého polymeru, majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 60 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

16. Způsob podle bodu 1 k výrobě vstřebatelného, záření sterilizovatelného, normálně tuhého kopolymeru sestávajícího z jednotek obecného vzorce



ve kterém

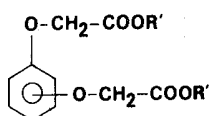
Ar znamená fenylenovou skupinu vázanou v poloze 1,3- nebo 1,4-,

n má průměrnou hodnotu 4 až 10,

a a b znamenají teková čísla, že opakující se jednotky, představované symbolem b tvoří 1 až 50 % hmotnosti kopolymeru, a

y znamená číslo, jehož průměrná hodnota udává stupeň polymerace, mající za následek vznik tuhého polymeru o logaritmickém viskozitním čísle alespoň 30 ml/g, měřeném při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu,

vyznačující se tím, že se fenylen-bis-oxyacetát obecného vzorce



ve kterém

R' znamená methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a benzenový kruh je substituován v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-,

nechá reagovat s alifatickou dikyselinou o 6 až 12 atomech uhlíku nebo se směsí této kyseliny s diacetátem hydrochinonu nebo diacetátem resorcinolu v přítomnosti katalyzátoru při teplotě 200 až 280 °C k získání tuhého polymeru majícího logaritmické viskozitní číslo alespoň 30 ml/g, měřené při teplotě 25 °C při koncentraci 1 g/litr v hexafluorisopropylalkoholu.

17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že jako fenylen-bis-oxyacetátu se použije dimethylfenylen-bis-oxyacetátu.

18. Způsob podle bodů 16 a 17, vyznačující se tím, že se použije fenylen-bis-oxyacetátu, u něhož je benzenový kruh substituován v poloze 1,4-.

19. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že jako katalyzátoru se použije kyseliny sebakové.

20. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že jako katalyzátoru se použije dibutylcínoxidu nebo oktoátu cínatého.