

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑪

N° 82 02924

⑤4

Poches en matière élastomère pour perfuseurs médicaux et leur fabrication.

⑤1

Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 M 5/14.

②2

Date de dépôt..... 23 février 1982.

③3 ③2 ③1

Priorité revendiquée : *EUA*, 23 février 1981, n° 237 325.

④1

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 24-9-1982.

⑦1

Déposant : Société dite : ALZA CORPORATION, société enregistrée conformément aux lois
de l'État de Californie, résidant aux EUA.

⑦2

Invention de : Harold M. Leeper et George V. Guittard.

⑦3

Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4

Mandataire : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova et Lepeudry,
23, boulevard de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne des poches ou sacs en polyisoprène synthétique pour perfuseurs médicaux, qui ont une résistance améliorée aux ruptures spontanées, c'est-à-dire naturelles.

5 Les dispositifs médicaux qui perfusent des liquides à des patients sont appelés perfuseurs. Dans un type de perfuseurs on utilise une poche élastomère comme source ou moyen moteur de propulsion, et de tels perfuseurs et poches sont décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique
10 N°s 3 993 069 et 4 201 207. Ces perfuseurs sont constitués par un boîtier ou logement contenant une poche en matière élastomère qui est gonflée par le liquide à perfuser, et par un conduit allant de la poche à l'endroit où se fait la perfusion. Le débit auquel le liquide sort du perfuseur dépend de la pression
15 exercée par la poche sur le liquide, de la viscosité de celui-ci et des caractéristiques de limitation de débit du conduit. Les brevets qui sont cités ci-dessus décrivent des poches pouvant maintenir une pression sur le liquide sensiblement constante pendant l'évacuation d'une grande proportion du
20 liquide, et ces poches sont faites en polyisoprène synthétique vulcanisé ayant une faible hystérésis de fréquence, inférieure à 10 % environ, et une relaxation de tension (perte de tension) inférieure à 10 % environ également. Ces caractéristiques d'hystérésis et de perte de tension sont considérées comme
25 étant des facteurs clés pour avoir une pression pratiquement constante.

Sur de grands nombres de telles poches en polyisoprène synthétique, on constate qu'un petit nombre, mais cependant notable, d'entre elles se rompent quand elles sont
30 gonflées, et en particulier après un maintien prolongé à l'état gonflé, et même si le nombre de ruptures n'est que petit, il est souhaitable de l'abaisser encore pour avoir une plus grande marge de sécurité. Or, les brevets cités plus haut ne disent rien sur la diminution de ces ruptures.

35 La présente invention a pour principal objet des poches en polyisoprène synthétique qui sont moins sujettes à se rompre et qui maintiennent une pression suffisamment constante.

Cette invention apporte une poche élastomère pour perfuseur médical ayant une résistance à la rupture améliorée à l'état gonflé, poche qui est un corps tubulaire

(a) fait d'un mélange homogène vulcanisé d'un
5 polyisoprène synthétique à environ 90 - 98 % de liaisons
cis-1,4, et de dioxyde de silicium ou de noir de carbone en particules ayant un diamètre moyen nominal de l'ordre de 1×10^{-5} à 5×10^{-3} mm, et

(b) dans lequel on a fait diffuser un anti-oxydant
10 non-toxique et pratiquement non-lixiviable, les proportions
de dioxyde de silicium ou de noir de carbone et de l'anti-oxydant étant suffisantes pour que la demi-vie (période) d'un ensemble de poches soit au moins 10 fois plus longue environ que celle d'un ensemble comparable de poches faites avec ce
15 même polyisoprène synthétique vulcanisé mais sans le dioxyde de silicium ou le carbon black et l'anti-oxydant.

L'invention comprend aussi un procédé de fabrication de poches élastomères pour perfuseurs médicaux ayant une résistance à la rupture améliorée à l'état gonflé, procédé
20 selon lequel :

(a) on mélange d'une manière homogène un polyisoprène synthétique ayant environ 90 à 98 % de liaisons cis-1,4 avec environ 3 à 10 parties % (p %) de particules de dioxyde de silicium ou de noir de carbone ayant un diamètre
25 moyen nominal de l'ordre de 1×10^{-5} à 5×10^{-3} mm, ainsi qu'avec une proportion d'un agent vulcanisant suffisante pour vulcaniser le mélange ;

(b) on vulcanise ce mélange et en même temps

(c) on lui donne la forme d'un corps tubulaire ;

30 (d) au moyen d'un solvant on extrait du corps tubulaire les produits de dégradation de l'agent vulcanisant ; et

(e) on fait diffuser environ 0,2 à 2 p % d'un anti-oxydant non-toxique et pratiquement non-lixiviable dans
35 le corps tubulaire en mettant celui-ci en contact avec une solution liquide de l'anti-oxydant.

Dans le présent mémoire descriptif, "parties %", ou "p %", signifient parties pour 100 parties de polyisoprène synthétique.

Meilleur mode d'exécution de l'invention.

Le polyisoprène synthétique servant à fabriquer les poches comprend environ 90 à 98 % de ses motifs monomères reliés dans l'orientation cis-1,4, et il est préférable qu'il soit du type obtenu avec un catalyseur de Ziegler, caractérisé par une proportion de liaisons cis-1,4 de l'ordre de 96 à 98 %. On mélange d'une manière homogène ce polyisoprène avec des particules de dioxyde de silicium ou de noir de carbone ou des deux, ayant la dimension indiquée plus haut. Il est préférable de prendre pour cela le dioxyde de silicium obtenu par hydrolyse de vapeurs de tétrachlorure de silicium dans une flamme d'hydrogène et d'oxygène à des températures supérieures à la température de fusion de la silice (soit environ 1710°C). Il se forme dans cette combustion des sphères fondues de silice qui fusionnent entre elles par refroidissement en formant des agrégats ramifiés tridimensionnels en chaînes, et le produit finalement obtenu a, d'une manière caractéristique, une surface spécifique d'environ 150 à 450 m²/gramme, mesurée par la méthode BET. Ce type de dioxyde de silicium est vendu par la Fime Cabot Corporation, Boston, Mass. sous le nom de marque Cab-O-Sil. Le noir de carbone aura typiquement une surface spécifique de l'ordre de 50 à 250 m²/gramme, mesurée également par la méthode BET. La proportion de dioxyde de silicium ou de noir de carbone, ou des deux à la fois, à mélanger avec le polyisoprène doit être suffisante pour empêcher pratiquement la rupture spontanée des poches qui est due aux tensions se produisant dans leurs parois quand elles sont gonflées avec le liquide médical à perfuser. On mélange normalement avec le polyisoprène synthétique environ 3 à 10 p %, de préférence 3 à 7 p %, du dioxyde de silicium ou du noir de carbone, des proportions inférieures ne donnant pas une amélioration notable de la résistance à la rupture, tandis que si l'on peut ajouter des proportions supérieures à 10 p %, celles-ci ne donnent pas une augmentation de résistance correspondante et peuvent compromettre le maintien d'une pression constante par la poche.

On vulcanise ensuite le mélange de polyisoprène et de dioxyde de silicium/noir de carbone pour former des liaisons transversales carbone-carbone ou de ponts de

soufre aux positions 1 et 4 du motif d'isoprène, cela en ajoutant un agent vulcanisant au mélange et soumettant celui-ci aux conditions de vulcanisation appropriées. Des agents et méthodes de vulcanisation pouvant être choisis sont décrits dans le brevet US 4 201 207, colonne 2, ligne 54, à colonne 3, ligne 13, ainsi que dans le brevet US N° 3 993 069 colonne 8, ligne 50, à colonne 10, ligne 25, le peroxyde de dicumyle dans des proportions d'environ 1 à 2 p % étant un vulcanisant préféré. D'une manière caractéristique, la vulcanisation se fera au cours de l'opération de moulage du mélange en corps tubulaires. Un tel procédé consiste à calandrer le mélange de polyisoprène, de dioxyde de silicium/noir de carbone et de l'agent vulcanisant en une feuille dont on place un segment en forme de disque dans un moule de transfert qui lui donne la forme d'un tube cylindrique creux ayant la géométrie voulue, mais on peut aussi appliquer des techniques usuelles de moulage par injection pour former le corps tubulaire. La température, la pression et le temps de moulage sont naturellement choisis pour réaliser la vulcanisation (réticulation) voulue du polyisoprène. La géométrie des corps tubulaires est la même que celle décrite dans le brevet US N° 3 993 069 à la colonne 4, ligne 26 à 41, brevet qui est indiqué ici à titre de simple référence.

Après avoir formé les corps tubulaires, on les soumet à une extraction avec un solvant pour en éliminer la quasi totalité de l'agent vulcanisant n'ayant pas réagi et de ses produits de dégradation. Le solvant ne doit pas avoir d'effets préjudiciables de longue durée sur le corps tubulaire ni laisser dans ou sur celui-ci de résidus toxiques. Le solvant particulier employé, ainsi que le temps et la température d'extraction, dépendent de l'agent vulcanisant choisi. Le but de l'extraction est de prévenir la contamination par l'agent vulcanisant ou ses produits de dégradation du liquide médical qui sera mis dans la poche.

Après l'extraction, on fait diffuser l'anti-oxydant dans les corps tubulaires en mettant ceux-ci en contact avec une solution de l'anti-oxydant, lequel pénètre par diffusion dans les corps, qui sont en général gonflés plusieurs fois par le solvant. Ainsi, la quantité d'anti-oxydant qui pénètre

- dans un corps dépend du coefficient de diffusion de celui-ci par rapport à l'anti-oxydant, de la teneur de la solution en anti-oxydant, de la solubilité de l'anti-oxydant dans le corps et de l'épaisseur de ce dernier, du volume de gonflement à
- 5 l'équilibre qui est caractéristique de la combinaison élastomère-solvant, ainsi que des conditions (temps et température) dans lesquelles se fait le contact. On choisit de préférence le même solvant pur pour l'extraction et pour faire pénétrer l'anti-oxydant. La proportion d'anti-oxydant qui diffuse dans
- 10 le corps doit être suffisante pour empêcher la dégradation par oxydation (et par conséquent la rupture) de la poche, ordinairement pendant une période d'au moins une année environ, la quantité nécessaire pour obtenir ce résultat dépendant de l'anti-oxydant particulier choisi. Dans le cas des phénols à
- 15 empêchement stérique qui sont indiqués ci-après, on en fait diffuser en général 0,2 à 2 p % environ, de préférence environ 1 p %. On peut employer comme anti-oxydants non toxiques par exemple ceux qui sont approuvés par les dispositions du titre
- 20 21 du code des règlements fédéraux pour leur utilisation avec des matières plastiques qui sont employées avec des médicaments ou des aliments, et qui ne sont pratiquement pas lixiviables par le liquide médical contenu dans la poche, en entendant par là que la solubilité de l'anti-oxydant dans ce liquide reste inférieure à 0,1 % en poids. Des anti-oxydants
- 25 préférables pour l'exécution de cette invention sont des polyphénols non toxiques à empêchement stérique tels que le tétrakis- $\underline{\text{Z}}$ 3-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxyphényl)-propionate $\underline{\text{Z}}$ 7 de tétraméthylol-méthane (pentaérythritol) et le 1,3,5-triméthyl-2,4,6-tris(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxybenzyl)-benzène.
- 30 Après que la proportion voulue de l'anti-oxydant a diffusé dans le corps tubulaire, on retire celui-ci de la solution et on en élimine le solvant, par exemple en le séchant jusqu'à des températures de 50°C. La poche est alors prête à être incorporée dans le perfuseur.
- 35 L'inclusion conjointe du dioxyde de silicium ou du noir de carbone et de l'anti-oxydant dans la matière constituant la poche réduit d'une manière importante la probabilité de rupture spontanée de celle-ci quand elle est gonflée. On peut évaluer quantitativement cette amélioration de résistance à la rupture par

rapport à des poches en polyisoprène synthétique sans dioxyde de silicium ou noir de carbone ni anti-oxydant, en comparant les demi-vies (périodes) d'ensembles des poches respectives dans les mêmes conditions de gonflage, la période étant définie
5 par le temps qui s'écoule entre le gonflage et la rupture de 50 % des poches constituant l'ensemble, et un ensemble d'au moins 10 poches étant souhaitable pour assurer une bonne signification statistiques des résultats obtenus. Ces comparaisons, effectuées à la température de 40°C, montrent que la période
10 des poches conformes à l'invention est au moins 10 fois plus longue, et d'une manière caractéristique plus de 100 fois, que la période de poches ne contenant ni dioxyde de silicium ou de noir de carbone ni anti-oxydant.

L'exemple qui suit illustre un mode d'exécution
15 de l'invention, mais sans limiter aucunement la portée de celle-ci.
Préparation du mélange.

Dans un broyeur de laboratoire Farrell (à rouleaux de 15 x 32 cm) à $55 \pm 5^\circ\text{C}$ on met 100 parties de polyisoprène synthétique (produit Natsyn 2200, à 96-98 % de liaisons cis-1,4) et on règle la distance entre les rouleaux à
20 2-2,2 mm. Après environ 3 minutes de broyage on ajoute en 5 minutes 5 p % de dioxyde de silicium Cab-O-Sil M5, surface spécifique $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{gramme}$, en particules de diamètre moyen nominal $1,4 \times 10^{-5} \text{ mm}$, puis on ajoute au mélange 1,5 p % de peroxyde de
25 dicumyle (Di Cup R) en quatre portions égales, et on poursuit le broyage pour que le temps de broyage soit d'au moins 18 minutes à compter du moment où le polyisoprène a été mis dans le broyeur.

Vulcanisation et moulage.

30 On met le mélange ci-dessus dans un moule de transfert à quatre cavités à 162-165°C, ayant une force d'étau de 25.000 kg, dont les cavités et les mandrins sont conçus pour former des poches cylindriques creuses de 75 mm de longueur, 6,5 mm de diamètre extérieur et 5 mm de diamètre intérieur, avec un bourrelet circulaire faisant corps à chaque
35 extrémité, de 1,6 mm de largeur et 13 mm de diamètre, le temps de vulcanisation étant de 20 minutes.

Extraction.

Les poches ainsi formées et vulcanisées sont placées verticalement dans le pot d'extraction d'un Soxhlet muni d'un flacon de 1 litre, où l'on met suffisamment d'acétate d'éthyle pour remplir le Soxhlet et en avoir 250 ml dans le flacon, qui est chauffé, et on poursuit pendant 4 heures l'extraction des poches à l'acétate d'éthyle.
Diffusion de l'anti-oxydant.

On met dans un ballon une solution dans de l'acétate d'éthyle à 1,1 % en poids de 1,3,5-triméthyl-2,4,6-tris-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxybenzyl)-benzène, et dans cette solution on maintient pendant 4 heures à la température ambiante les poches qui viennent d'être soumises à l'extraction. Des essais antérieurs ont montré une relation linéaire entre le pourcentage de cet anti-oxydant qui pénètre dans les poches et la concentration de la solution, la pénétration étant de 0,45 % à une concentration de 1 % et de 0,68 % à une concentration de 1,5 % pour une durée de 4 heures. Il est donc pénétré dans les poches environ 0,5 p % de l'anti-oxydant.

20 Essais de détermination de la période.

Ces essais ont été effectués sur des poches préparées comme ci-dessus, sauf que l'anti-oxydant indiqué a été remplacé par 1,2 p % de tétrakis-3-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxyphényl)-propionate7 de tétraméthylol-méthane (pentaérythritol) introduit à partir d'une solution dans un mélange d'acétone et de toluène. Un ensemble de 24 de ces poches gonflées avec 60 ml d'eau et maintenues à l'air à la température de 40°C a une période d'environ 14 mois, alors que pour un ensemble de poches en polyisoprène synthétique essayées d'une manière semblable, et qui ont été formées de la même manière mais sans le dioxyde de silicium ou l'anti-oxydant, la période n'est plus que de l'ordre de 1 à 2 jours.

25
30

Des modifications apportées à la présente invention, évidentes pour le spécialiste, sont couvertes par le domaine des revendications ci-après.

35

REVENDICATIONS

1.- Poche ou sac en matière élastomère pour perfuseur médical, comprenant un corps tubulaire formé d'un mélange homogène vulcanisé d'un polyisoprène synthétique à environ 90-98 % de liaisons cis-1,4, poche qui a une résistance
5 à la rupture améliorée à l'état gonflé et qui est caractérisée en ce qu'elle contient des particules de dioxyde de silicium ou de noir de carbone ayant un diamètre moyen nominal de l'ordre de 1×10^{-5} à 5×10^{-3} mm, ainsi qu'un anti-oxydant non-toxique et pratiquement non-lixiviable par le liquide médical
10 à perfuser, les proportions de dioxyde de silicium ou de noir de carbone et de l'anti-oxydant étant suffisantes pour que la période (demi-vie) d'un ensemble de ces poches, à la température de 40°C, soit au moins 10 fois plus longue que la période d'un ensemble comparable de poches faites avec le même
15 polyisoprène synthétique vulcanisé mais sans le dioxyde de silicium ou le noir de carbone et l'anti-oxydant.

2.- Poche élastomère selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dioxyde de silicium a été obtenu par hydrolyse de tétrachlorure de silicium en phase vapeur
20 dans une flamme, et se trouve dans une proportion de 3 à 10 parties %.

3.- Poche élastomère selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le polyisoprène synthétique comporte environ 96 à 98 % de liaisons cis-1,4.

25 4.- Poche selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le polyisoprène synthétique vulcanisé comporte des liaisons de réticulation carbone-carbone.

30 5.- Poche selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient environ 0,2 à 2 p % de l'anti-oxydant non-toxique non-lixiviable.

6.- Poche selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient environ 3 à 7 p % de dioxyde de silicium ayant une surface spécifique
35 de l'ordre de 150 à 450 m²/gramme.

7.- Poche selon la revendication 6, caractérisée par une surface spécifique du dioxyde de silicium de 200 ± 20 m²/gramme.

8.- Poche selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'anti-oxydant est un polyphénol à empêchement stérique.

5 9.- Poche selon la revendication 8, caractérisée en ce que le polyphénol est le tétrakis- $\text{[3-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxyphényl)propionate]}$ de tétraméthylol-méthane (pentaérythritol) ou le 1,3,5-triméthyl-2,4,6-tris(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxybenzyl)-benzène.

10 10.- Poche selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle a été vulcanisée avec environ 1,5 p % de peroxyde de dicumyle et contient environ 1 p % de 1,3,5-triméthyl-2,4,6-tris-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxybenzyl)-benzène.

11.- Procédé de fabrication de poches élastomères pour perfuseurs médicaux ayant une résistance à la
15 rupture améliorée à l'état gonflé, par mélange homogène d'un polyisoprène synthétique à environ 90 - 98 % de liaisons cis-1,4 avec une proportion suffisante de particules de dioxyde de silicium ou de noir de carbone ayant un diamètre moyen nominal de l'ordre de 1×10^{-5} à 5×10^{-3} mm, pour éviter
20 pratiquement les ruptures spontanées des poches dues aux tensions qui se produisent dans leurs parois sous l'effet du gonflage, ainsi qu'avec un agent vulcanisant, et vulcanisation du mélange, procédé caractérisé en ce que l'on soumet le mélange aux conditions de vulcanisation et en même temps

25 (a) on lui donne la forme d'un corps tubulaire
(b) au moyen d'un solvant on extrait du corps tubulaire formé l'agent vulcanisant n'ayant pas réagi et ses produits de dégradation ; et

(c) on fait diffuser un anti-oxydant non-
30 toxique et non-lixiviable par le liquide médical à perfuser dans le corps tubulaire en mettant celui-ci en contact avec une solution liquide de l'anti-oxydant, la proportion de l'anti-oxydant qui a diffusé dans le corps devant être suffisante pour empêcher sa dégradation par oxydation.

35 12.- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le polyisoprène synthétique est mélangé avec du dioxyde de silicium qui a été obtenu par hydrolyse de tétrachlorure de silicium en phase vapeur dans une flamme.

13.- Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la proportion du dioxyde de silicium est d'environ 3 à 10 p %, l'anti-oxydant est un polyphénol à empêchement stérique et la proportion de l'anti-oxydant est de 5 l'ordre de 0,5 à 2 p %.

14.- Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le dioxyde de silicium a une surface spécifique de $200 \pm 20 \text{ m}^2/\text{gramme}$, sa proportion est de 5 p %, l'agent vulcanisant est le peroxyde de dicumyle dans une proportion de 10 1,5 p %, l'anti-oxydant est le tétrakis- $\text{[3-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxyphényl)propionate]}$ de tétraméthyl-propane (pentaérythritol) ou le 1,3,5-triméthyl-2,4,6-tris-(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxybenzyl)-benzène, et la proportion de l'anti-oxydant est d'environ 0,2 à 2 p %.

15 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'anti-oxydant est le 1,3,5-triméthyl-2,4,6-tris(3',5'-di-t-butyl-4'-hydroxybenzyl)-benzène dans une proportion de 1 p %, le solvant est de l'acétate d'éthyle et l'anti-oxydant est dissous dans de l'acétate d'éthyle.