

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

①1 N° de publication : **2 572 654**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **85 16546**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 L 29/00, 31/00; A 61 J 1/00; A 61 M  
25/00 // A 61 M 1/00, 1/02, 1/14.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 8 novembre 1985.

③0 Priorité : JP, 8 novembre 1984, n° 235872/1974;  
13 novembre 1984, n° 238819/1984.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPi « Brevets » n° 19 du 9 mai 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *MITSUBISHI MONSANTO CHEMICAL  
COMPANY, société de droit japonais. — JP.*

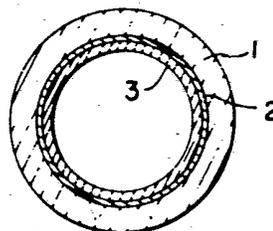
⑦2 Inventeur(s) : Tsutomu Sawada, Kyoji Yoshida, Shozo  
Takano et Masanori Fujikawa.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Malémont.

⑤4 Matériel médical en poly(chlorure de vinyle) souple et comportant un revêtement de gélatine réticulée, et procédé de fabrication de ce matériel.

⑤7 Matériel médical, caractérisé par le fait qu'il comprend un article 1 réalisé en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, une couche 3 formée sur l'article façonné et composée essentiellement d'une gélatine réticulée ayant une bonne biocompatibilité avec un corps vivant, et une couche de liaison intermédiaire 2 liant fermement la couche de gélatine réticulée à l'article façonné.



FR 2 572 654 - A1

Matériel médical en poly(chlorure de vinyle) souple et comportant un revêtement de gélatine réticulée, et procédé de fabrication de ce matériel.

La présente invention concerne un matériel médical tel qu'un tube de transport du sang et un procédé pour sa fabrication. Plus particulièrement, l'invention concerne un tel matériel médical réalisé en une composition de résine de chlorure de vinyle souple comme constituant principal, qui est conçu pour qu'il n'y ait pas libération (élution) de substance toxique telle qu'une substance pyrogène, dans le sang, les fluides corporels ou les liquides pharmaceutiques, ainsi qu'un procédé pour sa fabrication.

Comme matériau pour un tube de transport utilisé pour la collecte à partir du corps humain, le transport ou l'injection dans un corps humain, du sang ou d'un liquide pharmaceutique dans les domaines médicaux tels que la collecte du sang, la transfusion sanguine, la thérapie par des fluides ou un système de circulation sanguine pour le rein artificiel, on a utilisé une composition essentiellement à base d'une résine de chlorure de vinyle souple. La résine de chlorure de vinyle souple possède à des degrés élevés différentes propriétés requises pour le matériau constitutif de ces tubes de transport, telles que la transparence, la flexibilité, l'élasticité, la résistance chimique, les propriétés aux températures élevées et les propriétés aux basses températures, tout en étant peu coûteuse. Par suite elle convient pour être utilisée comme article jetable qui est préféré également du point de vue hygiénique.

Toutefois, lorsque l'on utilise la résine de chlorure de vinyle souple pour de telles applications, un plastifiant, stabilisant ou autres additifs pour résines incorporés dans la résine de substrat sont susceptibles d'être libérés dans le sang ou un liquide pendant son utilisation. En outre, on a souligné que lorsqu'elle est mise en contact avec le sang, la résine de chlorure de vinyle souple tend à provoquer une hémolyse ou une coagulation du sang.

Afin de pallier les difficultés précitées, on a cherché à former une couche de gélatine réticulée sur la surface intérieure du tube réalisée en résine de chlorure de

vinyle souple, afin d'empêcher ainsi tout passage du plastifiant, du stabilisant ou des autres additifs de résines dans le sang ou dans un liquide pharmaceutique et afin de résoudre en même 5 temps les problèmes de l'hémolyse et de la coagulation sanguine.

Le but de l'invention est de permettre de disposer dans ces circonstances, d'un matériel médical tel qu'un tube ou une feuille réalisé en résine de chlorure de vinyle souple 10 et conçu pour ne pas libérer de substances pyrogènes dans le sang ou dans un liquide pharmaceutique et qui soit exempt d'impuretés.

Un autre objectif de l'invention consiste à réaliser un tube de transport du sang, dans lequel les difficultés 15 précitées sont nettement réduites.

Selon un premier aspect de l'invention, celle-ci concerne un matériel médical comprenant un article façonné réalisé en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, une couche formée sur 20 l'article façonné et composée essentiellement d'une gélatine réticulée ayant une bonne biocompatibilité avec un corps vivant, et une couche intermédiaire de liaison liant fermement la couche de gélatine réticulée à l'article façonné.

Selon un second aspect de l'invention, 25 cette dernière vise un procédé pour fabriquer un tel matériel médical, qui consiste à imprégner uniformément la surface d'un article façonné réalisé en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, avec une solution de gélatine pour former une couche de revêtement de gélatine non 30 réticulée à l'état humide, à mettre en contact une solution d'un agent réticulant avec la couche de revêtement pour réticuler la couche de revêtement de gélatine non réticulée, à éliminer toute quantité de solution d'agent réticulant en excès de la surface de l'article façonné, et à mettre 35 en contact la couche de gélatine réticulée de l'article façonné avec de l'eau apyrétogène à une température de 50°C à 80°C pendant au moins deux heures pour effectuer un nettoyage.

Selon un troisième aspect de

l'invention, celle-ci concerne un tube de transport du sang comprenant une couche tubulaire externe en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, une couche tubulaire interne formée sur l'intérieur de la couche tubulaire externe et composée essentiellement de ladite gélatine réticulée, et une couche intermédiaire de liaison liant fermement la couche tubulaire interne à la couche tubulaire externe.

Selon un quatrième aspect de l'invention, celle-ci concerne un procédé pour la fabrication d'un tel tube de transport du sang, qui comprend :

un premier stade consistant à remplir un tube réalisé en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, avec une solution d'une composition destinée à former une couche de liaison, à imprégner uniformément la surface intérieure du tube avec la solution, puis à éliminer la plus grande partie de la solution du tube, et à sécher la couche de solution restant uniformément sur la surface intérieure du tube pour former une couche de liaison ;

un second stade consistant à remplir le tube avec une solution de gélatine afin d'imprégner uniformément la surface de la couche de liaison avec la solution de gélatine, puis à éliminer la plus grande partie de la solution de gélatine du tube pour former une couche de gélatine non réticulée à l'état humide sur la surface de la couche de liaison, puis à remplir le tube avec une solution d'un agent réticulant vis-à-vis de la couche de gélatine non réticulée, à réticuler la couche de gélatine non réticulée, et à éliminer la solution de l'agent réticulant du tube ;

un troisième stade consistant à remplir le tube avec une solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée, de façon à faire absorber la solution plastifiante dans la couche de gélatine réticulée à l'état humide ; et

un quatrième stade consistant à éliminer du tube la solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée et à sécher l'intérieur du tube.

Dans les dessins annexés, la Figure 1 est une vue

en coupe transversale, à échelle agrandie, d'un tube de transport du sang conforme à l'invention ;

La Figure 2 est une vue schématique d'un appareil  
5 utilisé pour un essai d'éluion d'un plastifiant à partir du tube ; et

La Figure 3 est une vue en coupe, à échelle agrandie, de la feuille obtenue dans l'Exemple 7.

On décrira maintenant l'invention en détails en  
10 référence à des modes de réalisation préférés, donnés à titre indicatif, mais nullement limitatifs.

Dans le cadre de l'invention, la résine de chlorure de vinyle comprend un chlorure de polyvinyle et un copolymère de chlorure de vinyle avec d'autres composés copolymérisables  
15 avec celui-ci. Comme composés copolymérisables avec le chlorure de vinyle, on peut mentionner l'éthylène, le propylène, l'acétate de vinyle, l'acide acrylique, un ester alkylique d'acide acrylique, l'acide méthacrylique, un ester alkylique d'acide méthacrylique, l'acide maléique, l'acide  
20 fumarique, l'acide itaconique, l'acrylonitrile ou le chlorure de vinylidène.

Pour ramollir la résine de chlorure de vinyle précitée, on incorpore de 30 à 60 parties en poids d'un plastifiant par rapport à 100 parties en poids de la résine  
25 de substrat. Comme tel plastifiant, on peut mentionner un dérivé d'acide phtalique tel que le phtalate di-octylique, le phtalate di-2-éthylhexylique ou le phtalate diisodécylique ; un dérivé d'acide isophtalique tel que l'isophtalate diiso-octylique ; un dérivé d'acide adipique tel que l'adipate di-  
30 octylique ; ou d'autres plastifiants tels que le phosphate tricrésylique ou l'huile de soja époxy-modifiée.

En plus du plastifiant, on peut également incorporer à la résine de chlorure de vinyle précitée, d'autres additifs de résines tels qu'un stabilisant thermique ou un lubrifiant,  
35 en une quantité s'élevant au maximum à 5 parties en poids par rapport à 100 parties en poids de la résine de substrat.

On peut utiliser une technique de mélange et de malaxage courante, par exemple un procédé fondé sur

l'utilisation d'un mélangeur à ruban, d'un mélangeur de Banbury, d'un super-mélangeur ou d'une autre machine mélangeuse ou malaxeuse, pour mélanger le plastifiant et les additifs de 5 résine avec la résine de chlorure de vinyle de substrat.

On façonne ou forme la résine de chlorure de vinyle précitée en un tube ou une feuille, de préférence par moulage par extrusion. Le tube a de préférence une section droite de forme circulaire, dont le diamètre extérieur s'élève au maximum 10 à 10 mm, le diamètre intérieur s'élève au minimum à 3 mm et l'épaisseur de paroi est d'environ 1 mm. La feuille a de préférence une épaisseur de 0,1 à 2 mm. Dans la description suivante, on détaille l'invention en rapport avec un tube comme exemple représentatif de l'article façonné.

15 En se référant au procédé de fabrication d'un tube de transport du sang, le premier stade consiste à remplir un tube réalisé en une composition de résine de vinyle souple, avec une solution d'une composition destinée à former une couche de liaison de façon à imprégner uniformément la surface 20 intérieure du tube avec la solution, puis à éliminer du tube la plus grande partie de la solution, et à sécher la couche de solution demeurant uniformément sur la surface intérieure du tube pour former une couche de liaison. La couche de liaison ainsi formée dans le premier stade, a pour fonction 25 de lier fermement la couche tubulaire interne composée principalement d'une gélatine réticulée ayant une bonne biocompatibilité avec un corps vivant, à la couche tubulaire externe.

Comme ingrédient efficace dans la solution de la 30 composition destinée à former la couche de liaison, on peut mentionner une substance hydrophile insoluble dans l'eau. On préfère à cet effet un polymère d'un composé ayant un groupe hydrophile, ou un copolymère statistique ou un copolymère à blocs d'un composé ayant un groupe hydrophile avec un autre 35 composé copolymérisable avec celui-ci. On préfère en particulier une résine acrylique.

Une résine acrylique ayant les propriétés précitées est un polymère ou un copolymère d'un monomère ayant un groupe hydroxyle. Comme monomère ayant un groupe hydroxyle,

on peut mentionner un (méth)acrylate d'hydroxyalkyle tel qu'hydroxy méthacrylate, méthacrylate d'hydroxyméthyle, acrylate de 2-hydroxyéthyle, méthacrylate de 2-hydroxyéthyle, 5 acrylate de 2-hydroxyéthylpropyle, méthacrylate de 2-hydroxypropyle, acrylate de 3-hydroxypropyle, méthacrylate de 3-hydroxypropyle, acrylate de 2-hydroxybutyle, méthacrylate de 2-hydroxybutyle, acrylate de 4-hydroxybutyle, méthacrylate de 4-hydroxybutyle, acrylate de 2-hydroxypentyle, méthacrylate 10 de 2-hydroxypentyle, acrylate de 6-hydroxyhexyle ou méthacrylate de 6-hydroxyhexyle ; ou un monomère acrylique tel que l'acide méthacrylique, l'acrylamide, le méthacrylamide, le diacétone acrylamide, le diacétone méthacrylamide, le méthylol acrylamide ou le méthyl méthacrylamide.

15 Comme composés copolymérisables avec le monomère contenant un groupe hydroxyle précité, on peut mentionner de l'acide acrylique, l'acrylate de méthyle, le méthacrylate de méthyle, l'acrylate d'éthyle, le méthacrylate d'éthyle, l'acrylate de propyle, le méthacrylate de propyle, l'acrylate 20 de butyle, le méthacrylate de butyle, l'acrylate de pentyle, le méthacrylate de pentyle, l'acrylate d'hexyle, le méthacrylate d'hexyle, l'acrylate d'heptyle, le méthacrylate d'heptyle, l'acrylonitrile, le méthacrylonitrile ou l'acétate de vinyle.

25 La solution de la composition destinée à former une couche de liaison est une solution du polymère précité dans un milieu liquide (type solution) ou une dispersion du polymère dans un milieu liquide (type émulsion). Comme milieu liquide, on peut utiliser l'eau, le toluène, le benzène, 30 l'acétate d'éthyle, l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool n-hexylique, le cyclohexanol ou un mélange de ceux-ci. Dans le cas du type émulsion, on préfère stabiliser le système en y incorporant un émulsifiant.

Dans le premier stade, on remplit le tube destiné 35 à constituer la couche tubulaire externe, avec la solution de la composition prévue pour former une couche de liaison, de façon à imprégner uniformément la surface intérieure du tube avec cette solution. Puis, on évacue du tube la plus

grande partie de la solution pour permettre à la solution de demeurer sur la surface intérieure du tube en une épaisseur uniforme. Lorsque le milieu liquide de la solution restante est évaporé par séchage, il se forme une mince couche de liaison. Si la couche de liaison est trop mince, il est difficile de régler uniformément l'épaisseur sur la surface entière, et une telle couche mince ne fonctionne pas convenablement comme couche de liaison. Par ailleurs, si la couche de liaison est trop épaisse, la flexibilité de la couche de liaison est altérée et le produit final tend à être défectueux, car le tube finalement obtenu est susceptible de se briser lorsqu'on le plie. L'épaisseur de la couche de liaison est de préférence de 2 à 10  $\mu\text{m}$ , et d'une manière davantage préférée de 3 à 6  $\mu\text{m}$ .

On peut régler l'épaisseur de la couche de liaison en ajustant convenablement la concentration de la solution de la composition destinée à former la couche de liaison. La concentration de la solution est de préférence de 0,01 à 2 % en poids en matières solides. Pour sécher la couche de la solution demeurant uniformément sur la surface intérieure du tube, on préfère placer le tube dans un four de chauffage (étuve) réglé à une température de 60°C à 140°C, et introduire de l'air sec par une extrémité du tube. On peut convenablement régler la température du four de chauffage en fonction du point d'ébullition du milieu liquide de la solution. Toutefois, si la température est inférieure à 60°C, un temps plus long est exigé pour le séchage et des bactéries sont susceptibles de se propager, ce qui est indésirable. D'autre part, si la température est supérieure à 140°C, la couche tubulaire externe réalisée en résine de chlorure de vinyle souple est susceptible de se ramollir, de se colorer ou de se décomposer thermiquement, ce qui est également indésirable. L'air destiné à être introduit dans le tube est sous pression. Si la pression est trop faible, la partie évaporée du milieu liquide ne peut pas être évacuée. D'autre part, si la pression est trop élevée, la couche de liaison est susceptible

d'être partiellement déplacée en formant une surface ondulée, ce qui est indésirable. Par suite, la pression de l'air à introduire dans le tube est choisie de préférence dans l'intervalle de  $0,01 \cdot 10^5$  à  $2 \cdot 10^5$  Pa.

Dans le second stade, on procède au remplissage du tube ainsi traité au cours du premier stade, avec une solution de gélatine de manière à imprégner uniformément la surface de la couche de liaison avec la solution de gélatine. Puis, on élimine du tube la plus grande partie de la solution de gélatine en formant une couche de revêtement de gélatine non réticulée à l'état humide sur la surface de la couche de liaison. Puis, on remplit ce tube avec une solution d'un agent réticulant destiné à réticuler la couche de revêtement de gélatine non réticulée, afin de réticuler la couche de gélatine non réticulée.

La couche de gélatine réticulée a une bonne biocompatibilité avec un corps vivant, et a pour fonction d'empêcher la libération dans le sang, du plastifiant, stabilisant ou autres additifs de résine incorporés à la couche tubulaire externe.

La gélatine est obtenue par l'hydrolyse de collagène en chaînes polypeptides, ou par le clivage supplémentaire de ces chaînes polypeptides isolées, et elle a un poids moléculaire de 15.000 à 250.000.

Comme solvant de la gélatine, on peut mentionner l'eau, l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'alcool n-propylique, l'alcool isopropylique, l'alcool propylique secondaire, l'alcool propylique tertiaire, le glycérol, le propylène glycol ou l'acétone. Ces solvants peuvent être utilisés seuls ou en combinaisons en tant que mélanges d'au moins deux types différents.

Pour remplir le tube avec la solution de gélatine, on maintient la solution de gélatine à une température suffisamment élevée pour éviter la solidification de la gélatine, de préférence à une température d'au moins  $30^\circ\text{C}$ , plus particulièrement de  $35^\circ\text{C}$  à  $60^\circ\text{C}$ . Après avoir imprégné uniformément la surface de la couche de liaison formée dans le premier stade, avec cette

solution de gélatine, on élimine du tube la plus grande partie de la solution de gélatine. Puis, on abaisse la température du tube à un degré au maximum égal à 30°C, de préférence au maximum égal à 10°C, pour solidifier la gélatine de la solution de gélatine formée sur la surface de la couche de liaison et pour former une couche de revêtement de gélatine non réticulée à l'état humide. On peut régler l'épaisseur de la couche de revêtement de gélatine non réticulée par la concentration de la solution de gélatine ou par la température de la solution de gélatine introduite dans le tube. Plus précisément, la couche de gélatine formée sur la surface intérieure du tube est d'autant plus épaisse que la concentration est élevée ou que la température est faible.

Si la concentration de la solution de gélatine est trop élevée, la viscosité tend à être trop élevée, même si l'on augmente la température de la solution de gélatine, si bien qu'il devient difficile d'obtenir une couche de revêtement de gélatine non réticulée à l'état humide en une épaisseur uniforme sur la couche de liaison, ou encore la couche de revêtement de gélatine tend à être trop épaisse. Si la couche de revêtement de gélatine est trop épaisse, la couche de revêtement de gélatine non réticulée est susceptible de se briser lorsque le tube est remplie avec la solution d'un agent réticulant, et il est difficile d'obtenir un tube de transport du sang de bonne qualité. D'autre part, si la concentration de la solution de gélatine est trop faible, la couche de revêtement de gélatine non réticulée tend à être trop mince, si bien qu'il devient difficile de contrôler de manière efficace le phénomène de libération dans le sang, du plastifiant, du stabilisant ou des autres additifs de résines à partir de la couche tubulaire externe réalisée en une composition de résine de chlorure de vinyle souple. Par suite, la concentration de la solution de gélatine est de préférence telle que la teneur en gélatine soit de 5 à 20 % en poids, et d'une manière davantage préférée de 8 à 15 % en poids.

On procède ensuite au remplissage du tube formé avec cette couche de gélatine non réticulée à l'état humide,

avec une solution d'un agent réticulant vis-à-vis de la couche de gélatine non réticulée, pour réticuler la couche de gélatine. Par suite de la réticulation de la couche de  
5 gélatine, la libération dans le sang du plastifiant, du stabilisant ou des autres additifs de résine à partir de la couche tubulaire externe, est remarquablement diminuée.

La solution de l'agent réticulant vis-à-vis de la couche de gélatine est une solution aqueuse d'un agent  
10 réticulant. Comme tel agent réticulant, on peut utiliser convenablement un aldéhyde, un isocyanate, un chlorure d'acide, un chlorure de sulfonyle, un chloroformiate, un composé époxy ou une épichlorhydrine. Parmi ceux-ci, on préfère en particulier un aldéhyde tel que le formaldéhyde,  
15 l'aldéhyde glutarique ou le glyoxal.

La concentration de la solution de l'agent réticulant est de préférence de 0,1 à 2 % en poids d'agent réticulant.

Afin de réticuler la couche de gélatine non réticulée  
20 à l'état humide, on remplit le tube avec la solution de l'agent réticulant et on le maintient à l'état rempli à la température ambiante pendant une durée de 30 minutes à quelques heures. La réaction de réticulation a lieu pendant cette période, si bien que la couche de gélatine se modifie. Puis,  
25 on élimine du tube la solution de l'agent réticulant.

En vue d'éliminer toute quantité d'agent réticulant qui pourrait demeurer en excès sur la surface du tube, on préfère faire passer à travers le tube de l'eau apyrogène.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention,  
30 on soumet le tube, après l'élimination de la solution de l'agent réticulant, à un remplissage avec de l'eau apyrogène chauffée à une température de 50°C à 80°C pour nettoyer la couche de gélatine réticulée. Ce nettoyage est destiné à éliminer par lavage la gélatine non réticulée de la couche  
35 de gélatine réticulée, l'agent réticulant n'ayant pas réagi et des substances indésirables contenues dans la gélatine. Afin d'éliminer par lavage ces substances, il est possible d'alimenter en continu le tube en eau chaude après la

fin du stade mentionné ci-dessus, ou de remplir le tube avec de l'eau chaude et de laisser au repos à chaud encore pendant une durée prédéterminée, puis d'évacuer l'eau. Du point de  
5 vue économique, cette dernière technique est préférée.

Si la température de l'eau de nettoyage est inférieure à 50°C, des bactéries sont susceptibles de se propager. D'autre part, si la température est supérieure à  
10 80°C, le tube est susceptible de subir des variations de propriétés ou la couche de gélatine réticulée peut tendre à s'écailler, ce qui est indésirable. Lorsque le tube est rempli avec de l'eau apyrogène chauffée à une température de l'ordre de 50°C à 80°C et abandonné à l'état chaud, il est préférable  
15 de laisser reposer encore le tube rempli pendant au moins deux heures. Après la fin de la période d'abandon au repos, on évacue l'eau chaude du tube et il est préférable de laver la couche de gélatine réticulée avec de l'eau apyrogène fraîche.

20 Après la fin du nettoyage de la couche de gélatine réticulée, on peut utiliser le tube tel quel, pour la thérapie par les liquides. Toutefois, la couche de gélatine réticulée manque de flexibilité. Par suite, on préfère effectuer un post-traitement pour y faire absorber une substance plastifiante  
25 de façon que la couche de gélatine soit plastifiée.

Dans le troisième stade, tandis que la couche de gélatine réticulée se trouve encore à l'état humide sur la surface intérieure du tube après l'élimination de la solution de l'agent réticulant, on remplit le tube avec  
30 une solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée de manière à faire absorber la solution plastifiante dans la couche de gélatine réticulée.

La couche de gélatine réticulée est extrêmement cassante lorsqu'elle est sèche, et de ce fait ne peut pas  
35 s'adapter aux propriétés de flexion de la couche externe réalisée en résine de chlorure de vinyle souple, et elle est susceptible de se briser même dans le cas d'une faible déformation. Cette fragilité de la couche de gélatine réticulée est sensiblement diminuée lorsque la solution

plastifiante est absorbée dans la couche de gélatine réticulée.

Comme solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée, on préfère une solution aqueuse de glycérine. Cette solution plastifiante est de préférence une solution aqueuse contenant de 5 à 50 % en poids, d'une manière davantage préférée de 20 à 40 % en poids, de glycérine.

Afin de plastifier la couche de gélatine réticulée, on remplit le tube avec la solution plastifiante et on le maintient à l'état rempli à la température ambiante pendant une à trente minutes.

Dans le quatrième stade, on élimine la solution plastifiante du tube après la fin du troisième stade, et on sèche l'intérieur du tube. Le séchage de la surface intérieure du tube peut être effectué au cours de ce stade dans les mêmes conditions que celles adoptées pour le séchage du milieu liquide de la solution de la composition au cours du premier stade.

Dans le procédé de l'invention, l'eau utilisée doit être une eau exempte de matières pyrogènes, et la gélatine, l'agent réticulant, la glycérine et autres substances utilisées doivent être choisis de façon qu'ils ne contiennent pas de substances toxiques vis-à-vis du corps humain.

Lorsque le matériel médical de l'invention est un tube, il est utile en tant que tube de transport de liquides pour la collecte à partir du corps humain, le transport, ou l'injection dans le corps humain, de sang ou de liquides pharmaceutiques dans les domaines médicaux tels que la collecte du sang, la transfusion sanguine, la thérapie par les fluides ou un système de circulation sanguine d'un rein artificiel. Lorsque l'article façonné est une feuille, on l'utilise pour la préparation d'un conteneur en forme de sac.

L'invention permet d'obtenir les effets notables suivants, et sa valeur industrielle est extrêmement élevée.

(1) Le matériel médical tel qu'un tube de transport du sang conforme à l'invention possède une couche de revêtement composée essentiellement d'une gélatine réticulée ayant une excellente biocompatibilité vis-à-vis d'un corps vivant, et peut être ainsi humecté de manière particulièrement efficace par

le sang ou un liquide pharmaceutique, si bien que l'adhérence de bulles sur la surface de l'article façonné ou une perturbation résultant de la variation du débit peut être évitée.

(2) Le matériel médical tel qu'un tube de transport du sang selon l'invention possède une couche de revêtement composée essentiellement de gélatine réticulée, si bien que le sang ou le liquide pharmaceutique n'est pas mis en contact direct avec le tube ou la feuille réalisé en résine de chlorure de vinyle souple, et la libération dans le sang ou le liquide pharmaceutique, par élution, du plastifiant, stabilisant ou autres additifs de résine incorporés à la résine de chlorure de vinyle souple, peut être très nettement diminuée.

(3) Lorsque la couche de gélatine réticulée formée sur la surface du tube ou de la feuille est lavée avec de l'eau apyrogène chaude conformément à l'invention, il est possible d'obtenir un matériel médical dans lequel la couche de gélatine réticulée ne contient pratiquement pas de substances pyrogènes ou autres substances indésirables.

On décrira maintenant ci-après l'invention en référence aux exemples. Toutefois il est entendu que l'invention n'est nullement limitée auxdits exemples particuliers.

#### EXEMPLE 1

##### Premier stade

On utilise un tube de chlorure de polyvinyle souple pour dialyse artificielle, disponible sur le marché, ayant un diamètre extérieur de 7 mm, un diamètre intérieur de 5 mm et une longueur de 6 m.

On soumet 10 parties en poids d'un adhésif à base de résine acrylique du type à un seul polymère (mis sur le marché sous le nom de Oribain BPS-3233, par la firme Toyo Ink K.K., solvant : acétate d'éthyle, teneur en matières solides : 36,5 % en poids) à une dilution avec 90 parties en poids d'acétate d'éthyle. A 10 parties en poids de ce liquide dilué, on ajoute 90 parties en poids d'alcool éthylique en obtenant une solution d'une composition destinée à former une couche de liaison ayant une concentration en adhésif de 1 % en

poids.

On remplit à l'aide de la solution de composition précitée, le tube mentionné ci-dessus de façon à imprégner  
5 uniformément la surface intérieure du tube avec la solution, puis on élimine du tube la plus grande partie de la solution. On place le tube muni d'une couche de revêtement de la composition restée uniformément sur sa surface intérieure, dans un four de chauffage réglé à une température  
10 de 80°C, et on introduit de l'air comprimé à  $0,4 \cdot 10^5$  Pa par une extrémité du tube, cette opération étant poursuivie pendant 10 minutes.

Sur la surface intérieure du tube ainsi obtenue, il se forme une couche de liaison ayant une épaisseur d'environ  
15 4  $\mu\text{m}$ .

L'examen de la couche de liaison en vue d'y détecter la présence ou l'absence de solvant restant, à savoir l'acétate d'éthyle, permet de conclure à l'absence d'acétate d'éthyle.

#### Second stade

20 On mélange 12 parties en poids de gélatine (qualité spéciale JIS, mise sur le marché, par la firme Kabushiki Kaisha Nippi), 60 parties en poids d'eau apyrogène et 28 parties en poids d'alcool éthylique, et on chauffe le mélange à 60°C en obtenant une solution de gélatine.

25 On remplit avec la solution de gélatine maintenue à 60°C, le tube après la fin du premier stade, de façon à imprégner uniformément la surface de la couche de liaison du tube avec la solution de gélatine, puis on élimine du tube la plus grande part de la solution de gélatine.

30 Ensuite, on place le tube dans une chambre de refroidissement réglée à une température de 5°C pour durcir la gélatine, ce qui a pour effet de former une couche de gélatine non réticulée ayant une épaisseur d'environ 300  $\mu\text{m}$  à l'état humidé sur la surface de la couche de liaison.

35 On remplit ce tube avec une solution aqueuse contenant 0,5 % en poids de glutaraldéhyde et on le laisse reposer dans une chambre chauffée réglée à une température de 50°C pendant 30 minutes pour laisser se dérouler une réaction de réticulation afin de réticuler la couche de

gélatine non réticulée.

On évacue la solution de l'agent réticulant du tube, puis on fait passer en continu dans le tube de l'eau apyrogène à un débit de  $100 \text{ cm}^3/\text{minute}$  pendant 10 minutes pour éliminer par lavage l'aldéhyde en excès.

#### Troisième stade

Pendant que la couche de gélatine réticulée produite après la fin du second stade est encore à l'état humide, on remplit le tube avec une solution aqueuse contenant 20 % en poids de glycérine, et on laisse reposer le tube dans cet état à la température ambiante pendant dix minutes de manière à ce que la glycérine soit absorbée par la couche de gélatine réticulée. Puis, on évacue la solution aqueuse de glycérine à partir du tube.

#### Quatrième stade

Après la fin du troisième stade, on passe le tube dans un four de chauffage réglé à une température de  $80^\circ\text{C}$ . On introduit de l'air comprimé à  $0,4 \cdot 10^5 \text{ Pa}$  par une extrémité du tube, et l'on poursuit cette opération pendant dix minutes pour sécher l'intérieur du tube.

Le tube ainsi obtenu présente une couche de gélatine réticulée ayant une épaisseur d'environ  $30 \mu\text{m}$ , et a une structure en section droite telle que représentée par la vue en coupe transversale à échelle agrandie de la Figure 1. Sur la Figure 1, le repère numérique 1 indique la couche externe du tube réalisé en chlorure de polyvinyle, le repère numérique 2 indique la couche de liaison et le repère numérique 3 indique la couche interne constituée de gélatine réticulée.

On recueille la couche de gélatine réticulée en la raclant à partir du tube et on mesure la concentration de glycérine contenue dans la couche en trouvant qu'elle s'élève à environ 30 % en poids.

#### Examen de l'éluion du plastifiant à partir du tube

On monte le tube obtenu dans l'Exemple 1 comme représenté schématiquement dans la Figure 2, et on y fait circuler du sérum sanguin de cheval et détermine l'importance de l'éluion du plastifiant constitué par le phtalate dioctylique.

Dans la Figure 2, le repère numérique 4 désigne un récipient d'eau chaude, le repère numérique 5 désigne l'eau chaude maintenue à une température de 40°C, le repère numérique 6 désigne un récipient de sérum sanguin de cheval, le repère numérique 7, le repère numérique 8 désigne le tube et le repère numérique 9 désigne une pompe rotative.

On fait circuler en continu le sérum sanguin de cheval pendant 10 heures dans le tube ayant une longueur de 6 m, puis on détermine la quantité de phtalate dioctylique élué, par chromatographie gazeuse ; on trouve qu'elle s'élève à 0,5 ppm.

#### EXEMPLE COMPARATIF 1

En utilisant le même type de tube en chlorure de polyvinyle souple que celui utilisé dans l'Exemple 1, on fait circuler du sérum sanguin de cheval de la même manière que ci-dessus, en déterminant la quantité de phtalate dioctylique élué et on trouve qu'elle s'élève à 5,5 ppm.

#### EXEMPLE 2

On prépare un tube pour la thérapie par fluides de la même manière que dans l'Exemple 1, excepté qu'après la réticulation de la couche de gélatine, on remplit le tube avec de l'eau apyrogène chauffée à une température de 70°C et on laisse reposer le tube dans cet état dans une atmosphère réglée à une température de 70°C pendant 10 heures, puis on évacue l'eau du tube et on lave l'intérieur du tube avec de l'eau apyrogène fraîche en faisant passer en continu l'eau apyrogène à travers le tube à un débit de 100 cm<sup>3</sup>/minute pendant 10 minutes.

Le tube pour thérapie par fluides ainsi obtenu présente une couche de gélatine réticulée ayant une épaisseur d'environ 30 µm et a une structure en section droite telle que représentée par la vue en coupe transversale à échelle agrandie de la Figure 1.

On prélève sur le tube par raclage la couche de gélatine réticulée à partir du tube, et on mesure la concentration de glycérine contenue dans la couche et trouve qu'elle s'élève à environ 30 % en poids.

#### Essai d'évaluation du tube

On monte le tube obtenu dans l'Exemple 2 comme

représenté schématiquement dans la Figure 2 et on fait circuler une solution physiologique de chlorure de sodium pendant 5 heures dans le tube ayant une longueur de 6 m. Après la circulation, on analyse la solution en ce qui concerne les paramètres suivants. Les résultats sont donnés dans le Tableau I.

Dans cet exemple, en se référant à la Figure 2, le repère numérique 4 désigne un récipient d'eau chaude, le repère numérique 5 désigne de l'eau chaude à une température de 40°C, le repère numérique 6 désigne un récipient, le repère numérique 7 désigne la solution physiologique de chlorure de sodium, le repère numérique 8 désigne le tube et le repère numérique 9 désigne une pompe rotative.

15 (a) Spectre d'absorption ultra-violet

Conformément au protocole d'essai pour l'acceptation d'un rein artificiel de type à dialyse, on mesure le pouvoir d'absorption de rayons ultra-violet d'une longueur d'onde de 220 à 350 nm, de la solution d'essai d'une épaisseur de 10 mm, par comparaison avec une solution d'essai témoin. Si le pouvoir d'absorption n'est pas supérieur à 0,1, le tube est satisfaisant.

(b) Substances pyrogènes

Conformément au protocole d'essai sur les substances pyrogènes, de la Pharmacopée du Japon, on évalue une solution d'essai par comparaison avec une solution témoin, en utilisant la méthode de Limrous (dans laquelle on emploie du sérum sanguin prélevé sur un cheval atteint de la courbe. Les résultats d'essai sont évalués au moyen des critères normalisés suivants.

(-) aucune substance pyrogène n'est décelée.

(+) : une substance pyrogène est décelée.

(c) : quantité de glutaraldéhyde restant, conformément à un test colorimétrique au moyen du réactif de Nessler.

EXEMPLES 3 à 6 et EXEMPLES COMPARATIFS 2 à 4

On prépare des tubes de la même manière que dans l'Exemple 2, excepté que l'on modifie les conditions du lavage de l'intérieur du tube avec de l'eau telles que précisées dans

le Tableau I.

On procède aux essais d'évaluation de la même manière que dans l'Exemple 2 en ce qui concerne les tubes ainsi obtenus. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

#### EXEMPLE 7

##### Stade préliminaire

A 100 parties en poids de chlorure de polyvinyle ( $\bar{P} = 1400$ ), on mélange 45 parties en poids de phtalate dioctylique et on moule le mélange par extrusion en obtenant une feuille ayant des dimensions de 50 x 50 cm et une épaisseur de 0,2 mm.

Une face de cette feuille est enduite avec le même type d'adhésif à base de résine acrylique du type à un seul polymère que celui utilisé dans l'Exemple 2, par un procédé d'impression par héliogravure. On place cette feuille dans un four de chauffage réglé à une température de 80°C, et on la sèche.

##### Stade de formation d'une couche de gélatine réticulée

La sous-couche de la feuille ainsi formée, est enduite avec le même type de solution de gélatine que celui utilisé dans l'Exemple 2, par un procédé d'enduction à la racle en formant une couche de gélatine non réticulée ayant une épaisseur d'environ 300  $\mu\text{m}$  à l'état humide.

On immerge cette feuille dans le même type de solution aqueuse de glutaraldéhyde que celle utilisée dans l'Exemple 2 et on l'abandonne pendant 30 minutes pour réticuler la couche de gélatine non réticulée.

##### Lavage de la feuille

On lave la couche de gélatine réticulée de la feuille ainsi obtenue avec de l'eau apyrogène pour éliminer grossièrement la solution d'agent réticulant en excès, puis on immerge la feuille dans de l'eau apyrogène maintenue à une température de 70°C pendant 10 heures.

Puis, on retire la feuille de la solution d'immersion et on la lave avec de l'eau apyrogène fraîche.

##### Stade de post-traitement

Pendant que la couche de gélatine réticulée produite

après le lavage de la feuille, est encore à l'état humide, on immerge cette feuille dans une solution aqueuse de glycérine à 20 % de manière à faire absorber la glycérine dans  
5 la couche de gélatine réticulée.

On place la feuille retirée de la solution aqueuse de glycérine, dans un four chauffé à une température de 80°C et on l'abandonne pendant 30 minutes pour sécher la surface de la feuille.

10 La feuille ainsi obtenue présente une couche de gélatine réticulée ayant une épaisseur d'environ 30 µm, et a une structure en section droite telle que représentée par la vue en coupe transversale de la Figure 3.

Dans la Figure 3, le repère numérique 11 désigne une  
15 feuille de chlorure de polyvinyle, le repère numérique 12 désigne la sous-couche et le repère numérique 13 désigne la couche de gélatine réticulée.

#### Essais d'évaluation de la feuille

On découpe la feuille obtenue dans l'Exemple 7 à des  
20 dimensions telles que la superficie totale des faces avant et arrière soit de 1200 cm<sup>2</sup>, on découpe une nouvelle fois cette feuille à une dimension de 5 cm de longueur et 0,5 cm de largeur, puis on la lave avec de l'eau apyrogène et on la sèche à la température ambiante. On place l'échantillon de feuille  
25 ainsi obtenu dans un récipient en verre ayant une capacité de 300 ml, et on y ajoute exactement 200 ml d'une solution physiologique de chlorure de sodium. Après avoir obturé le récipient avec un bouchon, on chauffe le récipient à 121°C pendant une heure au moyen d'un stérilisateur à autoclave, puis  
30 on le laisse refroidir à la température ambiante. On utilise la solution ainsi obtenue comme solution d'essai.

On procède avec cette solution d'essai, aux essais (a), (b) et (c) tels que décrits dans l'Exemple 2. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

TABLEAU I

Exemples	Température de l'eau de lavage (°C)	Temps d'immersion (heures)	Spectre ultra-violet	Substance pyrogène	Glutaraldéhyde restant (ppm)
Exemple 2	70	10	0,03	(-)	0,1 ou moins
Exemple 3	50	10	0,08	(-)	0,4
Exemple 4	80	10	0,03	(-)	0,1 ou moins
Exemple 5	70	2	0,08	(-)	1,0
Exemple 6	70	20	0,03	(-)	0,1 ou moins
Exemple 7	70	10	0,03	(-)	0,1 ou moins
Exemple Comparatif 2	40	10	0,13	(+)	0,5
Exemple Comparatif 3	90	10*1	0,03	(-)	0,1 ou moins
Exemple Comparatif 4	70	1	0,25	(+)	20

Note : \*1 On observe un écaillage de la couche de gélatine réticulée à partir du tube.

20 D'après le Tableau I, les résultats suivants apparaissent d'une manière évidente.

(1) Lorsque la température de l'eau de lavage est de 50 à 80°C et que le temps de contact de la couche de gélatine réticulée avec l'eau de lavage est au moins de 2 heures, la substance pyrogène contenue dans la couche de gélatine réticulée et la quantité d'aldéhyde restant, peuvent être diminuées à un niveau satisfaisant (Exemples 2 à 7).

(2) Tandis que, lorsque la température de l'eau de lavage est trop basse (Exemple Comparatif 2) ou le temps de contact de la couche de gélatine avec l'eau de lavage est trop court (Exemple Comparatif 4), le lavage de la couche de gélatine réticulée tend à être inadéquat et la substance pyrogène est susceptible d'être décelée ou encore il est possible que l'aldéhyde n'ayant pas réagi soit décelé à un niveau indésirable. Par ailleurs, si la température de l'eau de lavage est trop élevée, un écaillage de la couche de gélatine réticulée est susceptible de se produire.

REVENDEICATIONS

1. Matériel médical, caractérisé par le fait qu'il comprend un article façonné (1 ; 11) réalisé en une composition de  
5 résine de chlorure de vinyle souple, une couche (3; 13) formée sur l'article façonné et composée essentiellement d'une gélatine réticulée ayant une bonne biocompatibilité avec un corps vivant, et une couche de liaison intermédiaire (2;12) liant fermement la couche de gélatine réticulée à l'article façonné.

10 2. Matériel médical selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'article façonné est un tube ou une feuille.

3. Matériel médical selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est constitué par un tube de  
15 transport du sang comprenant une couche tubulaire externe (1) en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, une couche tubulaire interne (2) formée sur l'intérieur de la couche tubulaire externe et composée essentiellement de ladite gélatine réticulée, et une couche de liaison (3) intermédiaire liant  
20 fermement la couche tubulaire interne à la couche tubulaire externe.

4. Procédé pour la fabrication du matériel médical selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il consiste à imprégner uniformément la surface d'un article façonné réalisé en une  
25 composition de résine de chlorure de vinyle souple, avec une solution de gélatine pour former une couche de revêtement de gélatine non réticulée à l'état humide, à mettre en contact une solution d'un agent réticulant avec la couche de revêtement pour réticuler la couche de revêtement de gélatine non  
30 réticulée, à éliminer toute quantité de solution d'agent réticulant en excès de la surface de l'article façonné, et à mettre en contact la couche de gélatine réticulée de l'article façonné avec de l'eau apyrogène à une température de 50°C à 80°C pendant au moins deux heures pour  
35 effectuer un nettoyage.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que l'article façonné est un tube ou une feuille.

6. Procédé pour la fabrication du tube de transport du sang selon la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il compren

- un premier stade consistant à remplir un tube réalisé en une composition de résine de chlorure de vinyle souple, avec une solution d'une composition destinée à former
- 5 une couche de liaison, à imprégner uniformément la surface intérieure du tube avec la solution, puis à éliminer du tube la plus grande partie de la solution, et à sécher la couche de solution restant uniformément sur la surface intérieure du tube pour former une couche de liaison ;
- 10 un second stade consistant à remplir le tube avec une solution de gélatine afin d'imprégner uniformément la surface de la couche de liaison avec la solution de gélatine, puis à éliminer du tube la plus grande partie de la solution de gélatine
- 15 non réticulée à l'état humide sur la surface de la couche de liaison, puis à remplir le tube avec une solution d'un agent réticulant vis-à-vis de la couche de gélatine non réticulée, à réticuler la couche de gélatine non réticulée, et à éliminer la solution de l'agent réticulant du tube ;
- 20 un troisième stade consistant à remplir le tube avec une solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée, de façon à faire absorber la solution plastifiante dans la couche de gélatine réticulée à l'état humide ; et
- 25 un quatrième stade consistant à éliminer du tube la solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée et à sécher l'intérieur du tube.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que la solution de gélatine destinée au remplissage

30 du tube dans le second stade a une température de 30°C à 60°C, et qu'après l'élimination de cette solution de gélatine du tube, on amène le tube à une température égale au maximum à 30°C pour solidifier la gélatine et pour former ainsi une couche de gélatine non réticulée à l'état humide.

35 8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé par le fait que la solution de l'agent réticulant prévue pour le remplissage du tube dans le second stade est une solution aqueuse d'un aldéhyde.

9. Procédé selon la revendication 6,7 ou 8, caractérisé par le fait que la solution plastifiante vis-à-vis de la couche de gélatine réticulée destinée au remplissage du tube dans le troisième stade est une solution aqueuse contenant de 5 à 50 % en poids de glycérine.

10. Procédé selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisé par le fait que l'on effectue le séchage de l'intérieur du tube dans les premier et quatrième stades en plaçant le tube dans un four de chauffage réglé à une température de 60°C à 140°C, et en introduisant de l'air sec par une extrémité du tube.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé par le fait que l'air sec introduit par une extrémité du tube est sous une pression de l'ordre de  $0,01 \cdot 10^5$  à  $2 \cdot 10^5$  Pa.

