



(51) МПК
B29C 45/02 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)
B29D 99/00 (2010.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011103193/05**, **30.06.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.06.2008

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **30.06.2008**

(45) Опубликовано: **10.09.2012** Бюл. № **25**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 4490326 A**, **25.12.1984**. **US 5234449 A**, **10.08.1993**. **EP 1591487 A1**, **02.11.2005**. **US 5869597 A**, **09.02.1999**. **US 4444927 A**, **24.04.1984**. **WO 2008132604 A1**, **06.11.2008**. **EP 0415783 A3**, **06.03.1991**. **RU 2277953 C2**, **20.06.2006**.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **31.01.2011**

(86) Заявка РСТ:
FR 2008/051199 (**30.06.2008**)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/000954 (**07.01.2010**)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364**

(72) Автор(ы):

**ЛЕ ГОФФ Филипп (СН),
 АНДРИЕ Раймон (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

СЕРЕБЕЛЬ-ИНВЕСТ СА (СН)

(54) СПОСОБ ОТЛИВКИ ПОЛИ-1,4-ДИОКСАНОНА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к способу отливки биорассасывающегося полимера для изготовления биорассасывающегося медицинского устройства, к отливке для медицины, полученной способом по изобретению, и медицинскому устройству, содержащему такое изделие. Способ включает в себя следующие последовательные этапы: (а) нагрев поли-1,4-диоксанола, в отсутствие растворителей этого полимера, до температуры массы, составляющей от 145 до 165°C, (б) отливку под давлением расплавленной массы, полученной на этапе (а),

в пресс-форме, которая находится при температуре, на 80-115°C ниже температуры массы поли-1,4-диоксанола, (с) охлаждение пресс-формы до застывания массы поли-1,4-диоксанола и (д) извлечение из формы полученного таким образом изделия. Технический результат, достигаемый при использовании способа и изделий по изобретениям, заключается в том, чтобы обеспечить заданные механические свойства получаемому изделию и сохранить их в течение длительного периода без изменений. 3 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
B29C 45/02 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)
B29D 99/00 (2010.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011103193/05, 30.06.2008**

(24) Effective date for property rights:
30.06.2008

Priority:

(22) Date of filing: **30.06.2008**

(45) Date of publication: **10.09.2012 Bull. 25**

(85) Commencement of national phase: **31.01.2011**

(86) PCT application:
FR 2008/051199 (30.06.2008)

(87) PCT publication:
WO 2010/000954 (07.01.2010)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**LE GOFF Filipp (CH),
ANDRIE Rajmon (CH)**

(73) Proprietor(s):

SEREBEL'-INVEST SA (CH)

(54) METHOD OF CASTING POLY-1,4-DIOXANONE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method involves the following successive steps: (a) heating poly-1,4-dioxanone, without a solvent for that polymer, to bulk temperature from 145 to 165°C, (b) pressure casting the molten mass obtained at step (a) in a die mould which is at a temperature which is 80-115°C below

the bulk temperature of the poly-1,4-dioxanone, (c) cooling the die mould until solidification of the poly-1,4-dioxanone mass, and (d) removing the obtained article from the mould.

EFFECT: ensuring given mechanical properties of the obtained article which are maintained for a long period of time without change.

11 cl, 1 ex

Настоящее изобретение относится к новому способу отливки поли-1,4-диоксанона в целях получения биорассасывающегося медицинского устройства, а также к отливке и медицинскому устройству, которые могут быть получены таким способом.

Уже почти 50 лет интерес в области медицины к хирургическим имплантам на основе разлагаемых материалов, которые должны исчезать с течением времени, только возрастает.

Эти материалы обычно называются "биоразлагаемыми", "биоэродируемыми", "биопоглощаемыми" или "биорассасывающимися". В рамках настоящей заявки будет предпочтительно использоваться термин "биорассасывающийся" или "биоразлагаемый".

В случае биоразлагаемых имплантов стоит вопрос о безвредности продуктов разложения материала, в смысле, все ли составляющие импланта или медицинского устройства выделяются в организм пациента, чтобы быть там преобразованными и/или метаболизированными.

Среди биоразлагаемых полимерных материалов обычно различают биологические материалы природного происхождения, такие как коллаген или целлюлоза, и синтетические полимеры. Однако многообразие доступных биоразлагаемых полимеров, пригодных для медицинского применения, остается к настоящему времени относительно плохо изученным, что ограничивает, прямо или косвенно, спектр механических свойств медицинских устройств, которые могут быть из них получены.

В ходе двух последних десятилетий было предложено очень большое число полимерных структур, потенциально биоразлагаемых в процессе гидролиза, хотя ни одна из них не была доведена до стадии разработки, достаточной, чтобы можно было рассматривать ее применение в области медицинских устройств.

В этом контексте, в начале 2000-х, Federal Drug Administration (FDA - Управление по контролю за лекарственными средствами) в принципе одобрило пять полимеров для их применения в имплантах. Этими пятью полимерами являются полимолочная кислота, полигликолевая кислота, полидиоксаноны, поликапролактоны и полиангидриды. Разумеется, сополимеры, содержащие два типа мономеров или более, из которых образованы эти гомополимеры, имеют безвредность, сравнимую с безвредностью гомополимеров.

Известно что полидиоксаноны, в частности, поли-1,4-диоксанон, разлагаются гидролизом без образования токсичных продуктов распада. Кроме того, преимуществом полидиоксанона является то, что он разлагается *in vivo* только в результате процесса гидролиза, другими словами, кинетика разложения полидиоксанона не изменяется в результате ферментативных процессов.

Однако, использование медицинских устройств на основе полидиоксанона остается ограниченным, так как этот полимер труден в обращении и, как считается, дает после формования материалы с посредственными механическими свойствами.

Патент US 4490326 предлагает способ отливки полидиоксанона под давлением для получения биорассасывающихся имплантируемых хирургических устройств, имеющих удовлетворительную комбинацию механических свойств (механическая прочность, вязкость, гибкость, функциональная целостность). Этот документ рекомендует для полидиоксанона литье под давлением расплавленной массы, имеющей температуру, максимально близкую к температуре плавления полидиоксанона ($P_f=109-110^{\circ}\text{C}$). Так, патент US 4490326 описывает, что полидиоксанон, предварительно расплавленный в экструдере, имеющий температуру от 110 до 140°C, предпочтительно от 110 до 115°C, вводят под давлением в пресс-форму, поддерживаемую при температуре не выше

35°C, и выдерживают под давлением в течение достаточного времени, чтобы обеспечить полное или частичное затвердевание изделия, прежде чем извлечь его из формы.

5 Хотя такой способ отливки и позволяет получить литые изделия, имеющие в момент извлечения из формы довольно удовлетворительную комбинацию механических свойств, важно также, чтобы эти свойства сохранялись в течение достаточно длительного времени, в частности, при хранении формованного изделия, чтобы можно было допустить применение этого способа в промышленном масштабе. 10 Однако авторы заявки обнаружили, что условия изготовления формованных изделий заметно влияли на эти механические свойства, которые, к сожалению, не оставались неизменными во времени. В конце периода хранения при температуре окружающей среды примерно один месяц отливки становились ломкими и рассыпающимися. Их механическая прочность становилась недостаточной, что, таким образом, 15 препятствует их применению в качестве биорассасывающихся имплантов. Легко понять, что это непостоянство механических свойств литых изделий является существенным недостатком в перспективе выпуска в продажу имплантируемых медицинских устройств на основе полидиоксанона.

20 В рамках этих исследований, целью которых было разработать новые имплантируемые медицинские устройства на основе биорассасывающихся полимерных материалов, авторы заявки неожиданно установили, что, вопреки тому, что раскрывает патент US 4490326, отливка полидиоксанона при температурах выше температур, рекомендуемых в этом документе, позволяет получать литые изделия, 25 которые не только имеют удовлетворительные механические свойства, но которые с выгодой сохраняют эти свойства в течение нескольких месяцев.

Заявители обнаружили, кроме того, что для получения выгодных механических свойств, исходя из расплавленной массы полидиоксанона, нагретой до относительно 30 высокой температуры, то есть порядка 145-165°C, было важным не охлаждать расплавленную массу слишком резко, чтобы получить хорошую кристалличность полидиоксанона.

Поэтому объектом настоящего изобретения является способ отливки биорассасывающегося полимера в целях изготовления биорассасывающегося 35 медицинского устройства, включающий следующие последовательные этапы:

- (a) нагрев поли-1,4-диоксанона, в отсутствие любого растворителя этого полимера, до температуры массы, составляющей от 145 до 165°C,
- (b) отливка под давлением методом впрыска (инъекции) расплавленной массы, 40 полученной на этапе (a), в пресс-форме, которая находится при температуре на 80-115°C ниже температуры массы поли-1,4-диоксанона,
- (c) охлаждение пресс-формы до застывания массы поли-1,4-диоксанона и
- (d) извлечение из формы полученного таким образом изделия.

45 Термин "температура массы", используемый в настоящем изобретении, означает температуру полидиоксанона, измеренную с помощью термометра в центре расплавленной массы. Эта температура массы ниже номинальной температуры нагревательного устройства и также ниже температуры тигля, служащего для расплавления полимера.

50 В рамках систематических экспериментов, проведенных при различных температурах, заявители установили, что можно модифицировать механические свойства полученных литых полимерных материалов, выбирая надлежащим образом температуру массы на этапе (a): так, температуры в верхней половине заявленного

диапазона ведут к довольно жестким отливкам из полимерных материалов, тогда как температуры нагрева, лежащие в нижней половине этого диапазона, дают довольно мягкие материалы.

5 Таким образом, в одном варианте осуществления способа по изобретению, когда речь идет о получении мягких поли-1,4-диоксаноновых материалов, поли-1,4-диоксанон нагревают на этапе (а) до температуры массы, составляющей от 145 до 155°C.

10 В другом варианте осуществления способа, когда речь идет, напротив, о получении относительно жестких материалов, поли-1,4-диоксанон нагревают на этапе (а) до температуры массы, составляющей от 155 до 165°C.

15 Обычно наиболее интересными литыми материалами являются материалы, полученные, исходя из расплавленной массы, нагретой до температуры массы, близкой к 155°C, другим словами, температура массы поли-1,4-диоксанона на этапе (а) предпочтительно составляет от 148 до 162°C, в частности от 152 до 158°C и в идеале от 154 до 156°C.

20 Чтобы предотвратить возможное термическое разложение полидиоксанона, желательно, чтобы этап нагрева (этап (а)) в способе по изобретению имел относительно малую продолжительность, предпочтительно тем короче, чем выше температура массы. Обычно полная продолжительность этапа нагрева (а), содержащая фазу повышения температуры и фазу поддержания температуры перед отливкой менее 60 минут, предпочтительно менее 45 минут, в частности, составляет от 10 до 30 минут.

25 Расплавление полидиоксанона может проводиться, например, в тигле, помещенном на электронагревательную плитку. Учитывая высокую вязкость расплавленной массы полидиоксанона, этот этап расплавления проводится предпочтительно в отсутствие механического перемешивания.

30 Поли-1,4-диоксанон, используемый в способе по настоящему изобретению, предпочтительно имеет относительно низкую молекулярную массу, которая такова, чтобы его характеристическая вязкость, измеренная в растворе 0,1 мас.% в гексафторизопропаноле (HFIP) при температуре 30°C составляла от 1,1 до 1,8 дл/г, предпочтительно от 1,2 до 1,6 дл/г. Этот диапазон характеристической вязкости, и, следовательно, эта молекулярная масса полимера предпочтительны ввиду хороших механических свойств, придаваемых полученным отливкам, и характеристик, совместимых с температурными напряжениями и кинетическими факторами в процессе отливки согласно настоящему изобретению.

40 Как указано выше, температура пресс-формы, в которую вводится расплавленная масса поли-1,4-диоксанона, на 80-115°C ниже температуры массы расплавленного полимера. Эта разница температур между введенным полимером и пресс-формой гарантирует хороший внешний вид поверхности полученного изделия и достаточную кристаллизацию, чтобы придать изделию удовлетворительную механическую
45 прочность. В одном предпочтительном варианте осуществления способа по изобретению температура пресс-формы на этапе (b) на 85-105°C, предпочтительно на 90-100°C ниже температуры массы поли-1,4-диоксанона на этапе (а).

50 Введение расплавленного полимера в пресс-форму может производиться, например, путем инъекции расплавленного содержимого в приемную пресс-форму. Для этого дно тигля делается подвижным, чтобы позволить введение расплавленного материала под действием поршневого эффекта, вызванного давлением, оказываемым силовым цилиндром гидравлического пресса на наружную поверхность подвижного дна тигля.

Тигель, в комбинации с подходящей воронкой, закрепленной на пресс-форме, действует как шприц для инъекции расплавленного материала.

Настоятельно рекомендуется держать расплавленную массу в течение некоторого времени после введения в пресс-форму под давлением инъекции.

5 Продолжительность удержания под давлением расплавленной массы полидиоксанона в пресс-форме зависит от размера и геометрии изделия, от температуры формы и скорости ее охлаждения в ходе этапа (с). Опыт показывает, что годится продолжительность от 5 до 40 секунд, особенно предпочтительна
10 продолжительность от 10 до 20 секунд.

После введения расплавленного поли-1,4-диоксанона пресс-форма, находящаяся вначале при температуре, указанной выше, медленно охлаждается. Это охлаждение может осуществляться простым прекращением нагревания и рассеянием тепла или же активным охлаждением пресс-формы, например, путем контакта с холодной
15 поверхностью.

Общая продолжительность фазы охлаждения (этап (с)) предпочтительно составляет от 1 до 30 минут, в частности, от 2 до 10 минут.

20 Твердое изделие из поли-1,4-диоксанона извлекают из формы на этапе (d) предпочтительно только тогда, когда температура его поверхности достигнет значения ниже 50°C, предпочтительно составляющего от температуры окружающей среды до 45°C.

Объектом настоящего изобретения является также отливка из поли-1,4-диоксанона, которая может быть получена описанным выше способом. Изделия из поли-1,4-
25 диоксанона, полученные способом по настоящему изобретению, действительно имеют свойства, отличные от свойств литых полидиоксаноновых изделий, полученные в соответствии с предшествующим уровнем техники. Они отличаются, в частности, большей стабильностью механических свойств во времени. Изделия из поли-1,4-
30 диоксанона, полученные способом по настоящему изобретению, не становятся хрупкими по истечении всего одного месяца и могут храниться перед имплантацией в течение по меньшей мере 12 месяцев, обычно в течение по меньшей мере 24 месяцев с момента извлечения из формы.

35 Наконец, объектом настоящего изобретения является также медицинское устройство, состоящее из такой отливки из поли-1,4-диоксанона, изготовленной из него, например, путем штамповки, и/или содержащее по меньшей мере одно такое изделие.

Пример

40 В плавильный тигель с подвижным дном вводят 3,0 г поли-1,4-диоксанона (характеристическая вязкость 1,4 дл/г, при 30°C в HFIP) и помещают тигель, содержащий полимер, на нагревательную плитку, предварительно установленную на примерно 220°C. В центр расплавленной массы вводят термометр. Параллельно пресс-форму выдерживают при температуре, составляющей 50-60°C.

45 При достижении массой полидиоксанона температуры, измеренной с помощью термометра, примерно 148-152°C, предполагая, что продолжительность нагрева не превышает 30 минут, тигель помещают в перевернутом положении на пресс-форму и приводят в действие силовой цилиндр гидравлического пресса, чтобы ввести под давлением расплавленный полидиоксанон в пресс-форму. Давление в цилиндре на
50 подвижное дно тигля удерживается в течение примерно 15 секунд.

Затем цилиндр поднимают и тигель отсоединяют от пресс-формы. Пресс-форму охлаждают, помещая ее примерно на 5 минут на плитку, поддерживаемую при

температуре окружающей среды. Затем пресс-форму открывают и отливку извлекают с помощью лабораторного пинцета.

Формула изобретения

- 5 1. Способ отливки биорассасывающегося полимера в целях изготовления биорассасывающегося медицинского устройства, включающий следующие последовательные этапы:
- (a) нагрев поли-1,4-диоксанона, при отсутствии любого растворителя этого полимера, до температуры массы, составляющей от 145 до 165°C,
- 10 (b) отливка под давлением методом впрыска (инъекции) расплавленной массы, полученной на этапе (a), в пресс-форме, которая находится при температуре, на 80-115°C ниже температуры массы поли-1,4-диоксанона,
- (c) охлаждение пресс-формы до застывания массы поли-1,4-диоксанона, и
- 15 (d) извлечение из формы полученного таким образом изделия.
2. Способ отливки по п.1, отличающийся тем, что поли-1,4-диоксанон нагревают на этапе (a) до температуры массы, составляющей от 148 до 162°C, предпочтительно от 152 до 158°C, в частности от 154 до 156°C.
- 20 3. Способ отливки по п.1, отличающийся тем, что поли-1,4-диоксанон нагревают на этапе (a) до температуры массы, составляющей от 145 до 155°C.
4. Способ отливки по п.1, отличающийся тем, что поли-1,4-диоксанон нагревают на этапе (a) до температуры массы, составляющей от 155 до 165°C.
5. Способ отливки по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что температура пресс-формы на этапе (b) на 85-105°C, предпочтительно на 90-100°C, ниже температуры массы поли-1,4-диоксанона на этапе (a).
- 25 6. Способ отливки по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что поли-1,4-диоксанон имеет такую молекулярную массу, что его характеристическая вязкость, измеренная в растворе 0,1 мас.% в гексафторизопропанол (HFIP), при температуре 30°C составляет от 1,1 до 1,8 дл/г, предпочтительно от 1,2 до 1,6 дл/г.
- 30 7. Способ отливки по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что общая продолжительность этапа нагрева (a) составляет менее 60 мин, предпочтительно менее 45 мин, в частности составляет от 10 до 30 мин.
- 35 8. Способ отливки по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что продолжительность этапа охлаждения (этапа (c)) составляет от 1 до 30 мин, предпочтительно от 2 до 10 мин.
9. Способ отливки по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что изделие из поли-1,4-диоксанона извлекают из формы (этап (a)), когда температура на поверхности изделия ниже 50°C, предпочтительно составляет от комнатной температуры до 45°C.
- 40 10. Отливка из поли-1,4-диоксанона, которая может быть получена способом по любому из предыдущих пунктов.
11. Медицинское устройство, образованное из отливки по п.10, изготовленное из нее и/или содержащее ее.
- 45