

6 NOV. 1978

ES

NUMERO 40348 A1

FECHA DE PRESENTACION

5 Mayo 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

A1 469.488 781201 C 08 F 25/500

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 27 51 528.2	18 Noviembre 1977	República Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C08F255/00; A61M1/03 C-08-F - A-61-M	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN MATERIAL SINTETICO CON COMPATIBILIDAD SANGUINEA MEJORADA"

71 SOLICITANTE (ES)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80 - REPUBLICA FEDERAL ALEMANA

72 INVENTOR (ES)

1) Dr. Udo Becker ; 2) Dr. Karlheinz Burg ; 3) Dr. Johann Paul Fischer ; 4) Dr. Norbert Heimburger - De nacionalidad alemana - 2) y 3) han cedido derechos por Ley alemana de 25-7-57 y 1) y 4) por contrato del 9/15-2-78 con Firma Behringwerke AG., de Marburg/Lahn.

73 TITULAR (ES)

La misma solicitante

74 REPRESENTANTE

D. PABLO AGUDO OBREGON

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN MATERIAL SINTETICO CON COMPATIBILIDAD SANGUINEA MEJORADA".

Memoria descriptiva

Es sabido que materiales sintéticos en contacto con la sangre, según su tipo y constitución de la superficie provocan coagulación de la sangre con diferente intensidad; por ello una aplicación biomédica de tales materiales sintéticos no es posible sin más. Además es sabido que la introducción de grupos hidrófobos, por ejemplo grupos metilo, o de grupos hidrófilos, por ejemplo grupos hidroxilo y grupos fluoralcóhilo, o de grupos con carga negativa, por ejemplo grupos carboxilato, puede producir una mejora de la compatibilidad de las superficies de material sintético con la sangre (véase por ejemplo DOS 25 41 527). Tales grupos pueden introducirse en el material sintético de sustrato entre otros por el hecho de que se injerta un monómero, que contiene el grupo correspondiente, en el sustrato. Además puede unirse con el polímero por injertas una sustancia biológicamente activa, por ejemplo heparina (véase DOS 23 26 963).

Es misión de la invención la creación de un material a base de material sintético, que por una parte sea conformable termoplásticamente y por la otra presente propiedades atrombóticas y por ello sea adecuado para la aplicación biomédica.

La invención se refiere ahora a un procedimiento para obtener un material sintético con compatibilidad mejorada, con

la sangre que se caracteriza por el hecho de que la superficie del material que entra en contacto con la sangre consta de un copolímero por injertos, que está compuesto de una cadena principal de hidrocarburo y de cadenas laterales de hidrocarburo injertadas, que presentan grupos funcionales que contienen átomos de oxígeno, azufre, flúor y/o nitrógeno.

La invención se refiere también a que el procedimiento se caracteriza además por el hecho de que por lo menos un monómero vinílico, que presenta un grupo funcional que contiene un átomo de oxígeno, de azufre, de flúor y/o de nitrógeno se polimeriza en presencia de un hidrocarburo alifático macromolecular en condiciones conocidas en sí y el copolímero por injertos resultante se hidroliza eventualmente a continuación.

El copolímero por injertos es un hidrocarburo alifático, ramificado, macromolecular, con grupos funcionales en las cadenas laterales. El grado de injerto asciende generalmente a 0,01 a 80%, preferentemente a 0,1 a 10%. Por grado de injerto ha de entenderse en este caso la porción porcentual en peso de las cadenas laterales del copolímero por injertos, referida a la suma de polímero sustrato y monómeros vinílicos injertados. El grado de injerto se determina usualmente mediante espectrometría de infrarrojos del correspondiente material polímero.

Como polímero de sustrato sirve un hidrocarburo alifático macromolecular, que es preferentemente lineal o está ramificado por medio de radicales alcohilo inferiores. El polímero su

trato es especialmente una poliolefina, es decir una 1-olefina polimera o un copolímero de dos o más 1-olefinas diferentes.

50 Por 1-olefinas han de entenderse preferentemente compuestos de la fórmula (I)



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1,2 o 3 átomos de carbono. Como poli(1-olefinas) se emplean sobre todo polietilenos con densidad elevada o baja (PEDE y PEDB) y polipropilenos (PP) así como copolímeros de etileno/propileno (CEDE). Son igualmente adecuados terpolímeros de dos 1-olefinas diferentes y de un dieno no conjugado, con un máximo de 10 átomos de carbono (TEPE); como dienos se utilizan por ejemplo hexadieno-(1,4), dicitlopentadieno y etilidennorborneno. Como poliolefina en el sentido de la invención vale también una poliolefina parcialmente halogenada, preferentemente clorada, especialmente polietileno clorado(PEC). El polímero sustrato puede ser también una mezcla de diferentes poliolefinas, por ejemplo una mezcla de PE/PEC.

65 El polímero sustrato presenta usualmente un peso molecular por término medio (media de peso) de 50.000 a 2.000.000, preferentemente de 100.000 a 1.000.000.

70 El polímero sustrato está injertado según la invención con un monómero vinílico, que presenta un grupo funcional que contiene un átomo de oxígeno, de azufre, de flúor y/o de nitrógeno. Este grupo funcional es preferentemente un grupo hidroxilo,

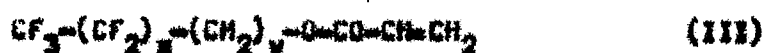
un grupo ácido sulfónico, un grupo éster fluoroalcohólico o un grupo alcoholamida. Como monómero vinílico es especialmente adecuada una N-vinilalcoholamida de la fórmula (II)

75



80

en la que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un radical alcohol con 1 a 6, preferentemente 1, 2 o 3 átomos de carbono; además es adecuada un éster de ácido acrílico de la fórmula (III)



85

en la que x significa un número entero de 3 a 16, preferentemente 6 a 12, e y significa un número entero de 1 a 12, preferentemente 2, 3 o 4, así como carbonato de vinileno de la fórmula (IV)



90

y un compuesto vinilsulfónico de la fórmula (V)



en la que X significa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, un grupo hidroxilo o el grupo -OMe, constituyendo Me un átomo de metal alcalino,

95

N-vinilalcoholamidas adecuadas son por ejemplo N-vinil-formamida,

N-vinil-acetamida, N-vinil-N-metil-acetamida, amida de ácido N-vinil-propiónico, amida de ácido N-vinil-N-metil-propiónico, amida de ácido N-vinil-butírico, y amida de ácido N-vinil-N-metil-butírico. Como ésteres de ácido acrílico de la fórmula (III) son adecuados especialmente acrilato de 2-(perfluor-n-butil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-pentil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-hexil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-heptil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-octil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-nonil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-decil)-estilo, acrilato de 2-(perfluor-n-undecil)-estilo y acrilato de 2-(perfluor-n-dodecil)-estilo así como los correspondientes derivados de acrilato de n-propilo y acrilato de n-butilo. Como compuestos vinilsulfónicos se emplean ácido vinilsulfónico y derivados de ácido vinilsulfónico, especialmente vinilsulfohalogenuros y sales de metales alcalinos de ácido vinilsulfónico, por ejemplo vinilsulfobromo, vinilsulfocloruro, sodio vinilsulfónico y potasio vinilsulfónico. Puede ser especialmente ventajoso el injerto del sustrato polímero con varios monómeros vinílicos diferentes, que pertenecen o bien a un determinado grupo monómero o también a diferentes grupos monómeros mencionados anteriormente. Cualesquiera otros monómeros vinílicos copolimerizables pueden utilizarse además de los monómeros vinílicos especiales según la invención como componentes de injertos, ya que gracias a esto se facilita con frecuencia la reacción de injerto. Son adecuados por ejemplo halogenuros de vinilo, ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos

125 elifáticos monobásicos con 2 a 12 átomos de carbono, ésteres de ácido acrílico o de ácido metacrílico de alcoholes monovalentes con 1 a 4 átomos de carbono y acrilnitrilo, en una cantidad de 30 a 70 por ciento en peso, referido a la cantidad total de monómeros.

130 La preparación del copolímero por injertos mediante injerto del sustrato de polímero con por lo menos un monómero vinílico se efectúa en condiciones conocidas en sí o bien en presencia de un iniciador formador de radical o con ayuda de radiación rica en energía, convenientemente con exclusión de oxígeno del aire bajo una atmósfera de gas inerte; como gas inerte se prefiere nitrógeno. Como iniciador se utiliza especialmente un compuesto peroxídico, preferentemente éster ter-butílico de ácidos carboxílicos monobásicos con 1 a 8 átomos de carbono, por  
135 ejemplo peracetato de ter-butilo dibenzoylperóxido, dilaurilperóxido, percarbonato de diisopropilo, perbenzoato de ter-butilo, peroctoato de ter-butilo, di-ter-butylperóxido y cumilhidropéroxido. La cantidad del iniciador asciende a 0,01 hasta 10 por ciento en peso, preferentemente a 0,1 hasta 2 por ciento en peso (referido a la cantidad total de los monómeros vinílicos  
140 empleados). O bien el iniciador se añade a la mezcla de reacción en la cantidad necesitada, o en la mezcla de reacción se producen radicales mediante radiación rica en energía. En el último caso la dosis de energía de la radiación asciende a 50 hasta  
145 100 000 J/Kg, preferentemente 100 a 50.000 J/Kg. Es preferido el

empleo de rayos  $\gamma$ , por ejemplo con ayuda de una fuente de  $^{60}\text{Co}$ . El injerto se realiza generalmente a una temperatura de 0 a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente de 20 a  $80^{\circ}\text{C}$ , eventualmente en presencia de un disolvente para el monómero así como eventualmente en presencia  
150 de reguladores de peso molecular.

El producto resultante en una reacción de injerto de esta clase consta por lo regular de una mezcla del copolímero por injertos propiamente dicho, del polímero sustrato y del homopolímero o copolímero del monómero vinílico o de la correspondiente  
155 mezcla de monómeros vínicos. La composición de esta mezcla de polímeros depende en primer lugar del tipo de sustrato polímero y de monómero vinílico así como de las condiciones de polimerización, tales como temperatura, medio de reacción, iniciador etc.

Asimismo tales mezclas de polímeros pueden utilizarse según la invención, especialmente si los homopolímeros o copolímeros del monómero vinílico o de la correspondiente mezcla de monómeros vínicos no es soluble en agua o lo es solamente poco.  
160 Por ejemplo éste es el caso, si monómeros vínicos de la fórmula III se utilizan solos o de manera predominante.

Según una forma de configuración preferida el homopolímero del correspondiente monómero vinílico resultante como producto secundario durante la reacción de injerto se separa  
165 ampliamente del copolímero por injertos obtenido, preferentemente mediante lavado con un disolvente adecuado. Este debe disolver el monómero vinílico y el homopolímero, pero puede hinchar  
170

ligeramente a lo sumo el sustrato de polímero y el copolímero por injertos deseados. El tipo y cantidad del disolvente se rige en cada caso particular por el correspondiente sustrato de polímero y por el monómero vinílico. Disolventes adecuados son por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, alcanoles inferiores, tales como etanol e isopropanol, hidrocarburos halogenados alifáticos, tales como 1,2,2-tricloro-1,1,2-trifluoretano y también agua. La cantidad de disolvente asciende generalmente a una vez hasta cinco veces la cantidad total en peso de los monómeros vinílicos participantes. Mediante esta extracción de solución se puede conseguir que la cantidad de homo(co) polímero del monómero vinílico (mezcla de monómeros vinílicos) por lo menos en la superficie del material sintético o del objeto producido con él asciende a menos del 10% en peso, preferentemente a 1 hasta 0,1 % en peso, referido a la mezcla total de polímeros. La cantidad de sustrato de polímero está en el material sintético injertado o en el objeto injertado en la superficie por lo regular en aproximadamente 50 a 99,99% en peso, preferentemente en aproximadamente 90 a 99% en peso, referido a la mezcla global de polímeros. El valor correspondiente solo para la zona de la superficie está la mayor parte de las veces en menos de 40% en peso, preferentemente en 1 a 30 % en peso.

Por "superficie" se entenderá aquí preferentemente la zona hasta una profundidad de hasta aproximadamente  $1/\mu\text{m}$ , aun cuando para el fin de uso presente basta ya el injerto hasta

una profundidad de superficie de pocas Angström, que pueden medirse por ejemplo mediante modificación de la tensión superficial.

La característica esencial del material sintético obtenido según la invención es la nota de que por lo menos su superficie, que entra en contacto con la sangre, está aprestada de forma estrombógena. Esto mismo puede decirse de los objetos moldeados, que se utilizan en biomedicina. Estos pueden prepararse en el marco de la invención básicamente por dos procedimientos, a saber 1) mediante moldeado termoplástico del material sintético según la invención con ayuda de un procedimiento usual, por ejemplo prensado, moldeado por inyección, extrusión y moldeado por soplado, y 2) mediante moldeado termoplástico usual del sustrato de polímero - el cual después del moldeado se estabiliza en cuanto a la forma eventualmente mediante reticulación del polímero - e injerto subsiguiente del sustrato de polímero con un monómero vinílico en la superficie del objeto moldeado, cuya forma permanece en este caso invariada.

Para evitar una degradación durante la elaboración según 1), es recomendable por lo regular la adición de estabilizadores. En este caso sólo deberían usarse estabilizadores fisiológicamente irreprochables, tales como por ejemplo sales de ácidos grasos de calcio, magnesio, aluminio y zinc, fosfitos orgánicos, epóxidos alifáticos, alcoholes polivalentes y antioxidantes fenólicos. Se ha acreditado especialmente una combinación de estabilizadores de 1 a 3 % en peso de estearato de calcio-aluminio,

0,5 a 1% en peso de un fosfito orgánico secundario o terciario, 1 a 3 % en peso de un epóxido alifático y 0,05 a 10% en peso de un antioxidante fenólico, referido al material sintético. Además pueden añadirse los usuales estabilizadores a la luz, agentes  
225 lubricantes, pigmentos y sustancias de relleno, por ejemplo sulfato de bario como agente de contraste para fines radiográficos. Los aditivos pueden añadirse durante la preparación del material sintético según la invención o posteriormente.

El material sintético obtenido según la invención, que  
230 resulta usualmente en forma de un polvo o de granulado, sirve para la preparación de cualesquiera objetos, que han de sustituir total o parcialmente los órganos de los animales de sangre caliente o que se utilizan para la conservación, investigación o tratamiento de la sangre o del plasma sanguíneo. Como ejemplos se men-  
235 cionarán varillas, hilos, láminas, tubos flexibles, tubos, bolsas, placas, bolas, filtros, rejillas, redes, fibras y fibras huecas.

La mayor parte de las veces la resistencia mecánica de estos objetos es suficiente para los fines de aplicación  
240 previstos. En algunos casos puede ser conveniente sin embargo aumentar la resistencia mecánica mediante incorporación de tejidos de apoyo de material inorgánico u orgánico, tales como fibras de vidrio o fibras de material sintético, por ejemplo de poliéster o poliamida. Además es también posible para este fin  
245 utilizar láminas compuestas, en las que la lámina interna, que

entre en contacto con sangre o plasma sanguíneo, consta del material sintético según la invención (por tanto actúa hasta cierto punto como forro) y la lámina externa está construida de material especialmente fuerte desde el punto de vista mecánico.

250           Caso compatibilidad con la sangre (atrombogénesis)  
se designa la propiedad de un material, de comportarse neutralmente frente a los sistemas de coagulación contenidos en la sangre, es decir de no provocar ningún coágulo (trombos). El material ajeno al cuerpo influye en todo caso tanto sobre los componentes celulares como también plasmáticos de la sangre; en  
255           este caso tiene una importancia especial la acción sobre los factores de coagulación II, IX, XI y XII. Los factores de coagulación se determinan usualmente de manera análoga al método de Hardisty y Macpherson (véase Thromb. Diath. Haemorrh., volumen 7, (1962), página 215).

260           La compatibilidad con la sangre del material sintético obtenida según la invención se determina con ayuda de una serie de investigaciones, cuyos resultados en conjunto permiten una afirmación sobre la compatibilidad con la sangre. El material sintético que se ha de examinar se utiliza o bien en forma de pequeñas bolas (ensayo de bola) o como tubo flexible (ensayo de tubo), según que se trate en el caso del polímero sustrato de un material relativamente duro, por ejemplo polipropileno o de un material relativamente blando, por ejemplo terpolímeros de etileno-propileno.  
270

Para el ensayo de bolas se emplea plasma sanguíneo humano, que se ha obtenido mediante centrifugación (3.000 g, 20 minutos) de sangre completa humana y que para evitar la coagulación ha sido mezclada con 10 por ciento en volumen de una solución de citrato de sodio acuoso al 3,8 por ciento. El material sintético está presente en forma de bolitas con diámetros de 0,2 a 0,3 cm y tiene por cada probeta una superficie total de 110 cm<sup>2</sup>. El material sintético se mezcla en un tubito de polietileno con 1 ml de plasma sanguíneo y después de cerrar el tubito se incuba a una temperatura de 37°C con agitación. Después de cada vez 30, 60, 120 y 240 minutos se determinan las actividades de los factores de coagulación II, IX, XI y XII. En las mismas condiciones se realiza un ensayo comparativo en ausencia del material sintético. Las actividades de coagulación, expresadas en partes por ciento de los resultados del ensayo comparativo se integran sobre los tiempos de incubación, y los valores de integración procedentes de las determinaciones individuales se suman. El valor obtenido a partir de la suma (por ciento de actividad por cada minuto) es una medida relativa a la influencia del material sintético sobre el plasma sanguíneo, siendo la influencia tanto menor, cuanto menor es el valor.

Para el ensayo de tubos flexibles se emplea sangre completa humana, que ha sido mezclada con 10 por ciento en volumen de una solución de citrato de sodio acuoso al 3,8 por ciento en peso. El material sintético se utiliza en forma de un tubo

flexible con una longitud de 75 cm y un diámetro interior de 5 mm. En el tubo flexible se introducen 10 ml de sangre, y a continuación se unen estrechamente entre sí los extremos del tubo flexible. El tubo flexible se dobla en forma circular y se fija sobre un disco giratorio, que presenta una inclinación de 75 grados. El disco giratorio se hace girar con un número de revoluciones de 15 Rpm durante 2 horas a una temperatura ambiente de 37°C. Después de esto se determina el número de plaquetas de la sangre con un contador de partículas usual en el comercio (Fabricante Coulter Electronics Ltd). A continuación se retiran los componentes celulares de la sangre por medio de centrifugación (3.000 g 20 minutos), y en el plasma sanguíneo resultante se determinan los siguientes parámetros:

- a) Factor de plaquetas 3 (según Hardisty y Hutton, Brit. J. Haemat., volumen 11 (1965), página 250);
- b) Factor de plaquetas 4 (según Narada y Zucker, Thromb. Diath. Haemorrh., volumen 25(1971), página 41);
- c) Tiempo de recalcificación: 0,2 ml del plasma se mezclan a una temperatura de 37°C con 0,2 ml de una solución acuosa de cloruro de calcio (0,025 molar), y se determina el tiempo hasta la coagulación con un coagulómetro automático usual en el comercio;
- d) Tiempo parcial de tromboplastina: A 0,1 ml del plasma se agrega por pipeta, a una temperatura de 37°C, 0,1 ml de reactivo de tromboplastina (fabricante Behringwerke AG) y se incuba

durante 2 minutos. A continuación se añade 0,1 ml de una solución de cloruro de calcio acuosa (0,025 molar), que está precalentada a 37°C, y se determina con un coagulómetro automático usual en el comercio el tiempo transcurrido hasta la coagulación;

325

e) Factores de coagulación II, IX, XI y XII.

Todos los valores medidos se reducen a valores en porcentajes de los correspondientes valores de partida de la sangre no tratada o del plasma no tratado. Las desviaciones porcentuales respecto de los valores de partida se adicionan y se dividen por el número de los parámetros de medición. El valor (por ciento) obtenido a partir de aquí es una medida de la influencia del material sintético sobre la sangre, siendo la influencia tanto menor, cuando más pequeño es el valor.

330

Los siguientes ejemplos aclaran la invención. Las abreviaturas tienen los siguientes significados:

335

PEDB: Poliestileno con densidad pequeña con MFI (190/5) = 2 g/10 minutos (según DIN 53 735)

340

PEDE: Poliestileno con densidad elevada con MFI (190/5) = 1,6 g/10 minutos o con MFI (190/g) = 0,5 g (ejemplo 15)

PP: Polipropileno con MFI (190/5) = 3 g/10 minutos

PEC: Poliestileno clorado con contenido de Cl de 39% y peso molecular medio de 220 000

345

TEPE: Terpolímero a base de 69,7 % en peso de estilo, 25 % en peso de propileno y 5,3 % en peso de estilidennorborneno

con una viscosidad de 85 Mooney ML 1.4(100°C) (según DIN 53 523)

- VF: N-vinilformamida
- VIMA: N-vinil-N-metil-acetamida
- 350 VICA: Carbonato de vinileno
- FA: Mezcla de 5 % en peso de acrilato de 2-(perfluor-n-pentil)-etilo, 50% en peso de acrilato de 2-(perfluor-n-heptil)-etilo, 30% en peso de acrilato de 2-(perfluor-n-nonil)-etilo, 15% en peso de acrilato de 2-(perfluor-n-undecil)-etilo
- 355 VSCl: Vinilsulfocloruro
- VSNa: Sodio vinilsulfónico
- AN: Acrilnitrilo
- DMF: Dimetilformamida
- 360 TTE: 1,2,2-tricloro-1,1,2-trifluor-etano
- EA: Ester etílico de ácido acético
- BPO: Butilperoxoato terciario
- BPAC: Butilperacetato terciario

Ejemplos 1 a 4

- 365 En cada caso 100 g de un polímero sustrato se disponen previamente en un matraz de agitación de 1 litro, y el matraz se libera de aire introduciendo nitrógeno. A continuación se añade el monómero líquido, previamente purificado, y la mezcla se mezcla con el iniciador. La mezcla se agita durante un tiempo,
- 370 hinchándose ligeramente el polímero sustrato (tiempo de hinch

amiento). Después de esto se lleva a éste a una temperatura de polimerización de 65°C y con agitación se mantiene a esta temperatura durante un tiempo determinado (tiempo de polimerización). Después de enfriar a temperatura ambiente se mezcla la mezcla con un líquido de lavado, y el copolímero por injertos pulverulento se filtra con succión y se lava varias veces con el líquido de lavado. El polvo de polímero obtenido se seca durante 24 horas a una temperatura de 60°C bajo una presión de 130 mbar. El polímero por injertos desecado se filtra, y la fracción filtrada con un tamaño de grano de 0,2 a 0,3 mm se somete a un ensayo de sangre (ensayo de bola). En la tabla 1 se pueden observar detalles y resultados.

El copolímero por injertos obtenido según el ejemplo 4 se hidroliza todavía con lejía de sosa acuosa antes del secado (8 por ciento en peso).

385 Ejemplos 5 a 10

En cada caso 100 g de un polímero sustrato se disponen previamente en un tubo de Schlenk como reactor, y el recipiente se lava con nitrógeno. Tras la evacuación del recipiente, el monómero purificado previamente, eventualmente en mezcla con un disolvente, se aspira en el recipiente, y la mezcla de reacción se superpone con nitrógeno. Después de haber transcurrido un determinado tiempo de hinchamiento, el recipiente se expone a una temperatura de 25°C durante un tiempo a la radiación  $\gamma$  de una fuente de  $^{60}\text{Co}$  (tiempo de polimerización). Después de esto la mezcla se adiciona con un líquido de lavado, y el copolímero por injertos

pulverulenta se filtra por succión y se lava varias veces con el líquido de lavado. La desecación y filtración y el ensayo de sangre se realiza tal como está descrito en los ejemplos 1 a 4. En la tabla 2 pueden observarse detalles y resultados.

400 El copolimero por injertos obtenido según los ejemplos 7 y 10 se hidraliza antes de la desecación con lejía de sosa isopropenólica (8 por ciento en peso).

Ejemplos 11 a 22

405 Con el correspondiente polímero sustrato se produce mediante extrusión un tubo flexible con sección transversal circular, que presenta una longitud de 75 cm y un diámetro interior de 5 mm. El tubo flexible se lava con nitrógeno, se llena completamente con el correspondiente monómero vinílico o mezcla de monómeros, eventualmente junto con un disolvente y se cierra herméticamente bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación el tubo flexible se somete, en un recipiente lleno de nitrógeno, a una temperatura de 25°C a la radiación  $\gamma$  de una fuente de  $^{60}\text{Co}$ . Después de terminada la radiación, se vacía el tubo flexible, se lava varias veces con un líquido de lavar y se seca según 410 los ejemplos 1 a 4. Después de esto el material del tubo flexible se somete a un ensayo de sangre (ensayo de tubo flexible). En la tabla 3 se observarán detalles y resultados. Los datos en tantos por ciento bajo "monómero", "comonómero" y "disolvente" se refieren a la cantidad total de peso de estos componentes.

420 Si se utiliza TPE como polímero sustrato el tubo

flexible se somete adicionalmente a una breve radiación  $\gamma$  antes del injerto con el monómero vinílico ( $2 \cdot 10^4$  J/kg).

Tabla 1.

428	Ejemplo	1	2	3	4
	Sustrato	PEDE	PP	PP	PP
	Monómero Cantidad(g)	VIMA 400	VIMA 400	VIMA 400	VICA <sup>1)</sup> 145
	Iniciador Cantidad(g)	BPO 5	BPO 2	BPAc 5	BPO 4,35
430	Tiempo de hinchamiento (h)	4	3	3	1,5
	Tiempo de polimerización (h)	1,33	1	1	5
	Líquido de lavado	Etolanol	Metanol	Metanol	DBF
	Grado de injertación	0,32	1,5	0,4	0,05
435	Valor del ensayo de bolas	153	122	106	55

Tabla 2.

	Ejemplo	5	6	7	8	9	10
440	Sustrato	PP	PP	PP	PP	PP	PP
	Monómero Cantidad(g)	VIMA 100	VICA 100	VICA <sup>1)</sup> 100	FA 40	VSC1 250	VSC1 <sup>1)</sup> 150
	Disolvente Cantidad(g)	-	-	-	Tolueno 150	-	-

445 Tabla 2 (Continuación)

Ejemplo	5	6	7	8	9	10
Dosis de radiación (10 <sup>4</sup> J/kg)	0,5	4	4	0,1	4	2
450 Tiempo de hincha- miento (h)	3	3	3	3	3	3
Tiempo de polimeri- zación (h)	4	32	32	0,8	32	16
Líquido de lavado	Metanol DEF	Metanol	TTE	EA	Agua	
Grado de injerta- ción	4	0,9	0,9	1,03	1 <sup>2)</sup>	1 <sup>2)</sup>
455 Valor del ensayo de DS bolos		112	95	74	77	72

1) Hidrolizado

2) Determinado a partir del análisis elemental

Como comparación: Los valores del ensayo de bolos de los polime-  
ros sustratos no tratados ascendieron a 228

460

para PEDEB y a 179 para PP.

Tabla 3

Ejemplo	11	12	13	14	15	16
Sustrato	TEPE	PP	PEDE	PEDEB	PEDE/ PEC(4:1)	TEPE
465 Condición Proporción (%)	VIMA 100	VIMA 100	VIMA 100	VIMA 50	VIMA 50	FA 50

**Tabla 3. (Continuación)**

470	<b>Ejemplo</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
	<b>Disolvente</b>	-	-	-	Tolueno	Tolueno	Tolueno
	<b>Proporción(%)</b>				50	50	50
	<b>Dosis de radiación</b>	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,01
	<b>(10<sup>4</sup> J/Kg)</b>						
475	<b>Tiempo de hinchamiento</b>	3	3	3	3	3	3
	<b>(h)</b>						
	<b>Tiempo de polimerización</b>	4	4	4	4	6	0,03
	<b>(h)</b>						
	<b>Grado de injertación</b>	5	5	0,5	5	5	1
	<b>(%)</b>						
480	<b>Valor del ensayo</b>	13	7	14	15	19	22
	<b>del tubo flexible</b>						
	<b>Ejemplo</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
	<b>Sustrato</b>	TEPE	TEPE	TEPE	TEPE	TEPE	TEPE
	<b>Sonda</b>	FA	VIMA	VTMA	VF	VIMA	VSNa
	<b>Proporción(%)</b>	50	40	25	100	50	20
485	<b>Comodante</b>	-	FA	FA	-	VSNa	AN
	<b>Proporción(%)</b>		10	25		10	20
	<b>Disolvente</b>	Tolueno	TTE	Tolueno	-	-	Agua
	<b>Proporción(%)</b>	50	50	50			50
	<b>Dosis de radiación</b>	0,005	0,01	0,02	0,02	0,2	0,5
	<b>(10<sup>4</sup> J/Kg)</b>						
490	<b>Tiempo de hinchamiento</b>	3	3	3	3	3	3
	<b>(h)</b>						
	<b>Tiempo de polimerización</b>	0,04	0,08	0,16	0,16	1,6	4
	<b>(h)</b>						

**Tabla 3. (Continuación)**

Ejemplo	17	18	19	20	21	22
495	Grado de injeg tación	0,8	1,7	7-14 1-2	0,5	2,7/2 <sup>*)</sup> 1 <sup>*)</sup> /7 <sup>*)</sup>
	Valor de ensayo de tubo flexible	10	10	10	10	10

\*)

Determinado a partir de análisis elemental

500 Como compensación: Los valores del ensayo de tubo flexible de las polimeros sustratos no tratados ascienden a 26 para TEPE y PEOD, 30 para PP y 28 para PEDE/PEE.

**REI VINDICACIONES**

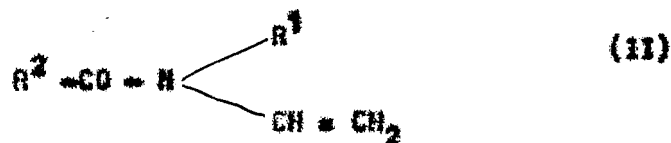
505 1). Procedimiento de obtención de un material sintético con compatibilidad sanguínea mejorada, caracterizado por el hecho de que por lo menos un monómero vinílico, que presenta un grupo funcional que contiene un átomo de oxígeno, de oxígeno, de flúor y/o de nitrógeno, se polimeriza en presencia de un hidrocarburo alifático macromolecular en condiciones conocidas en sí y el copolímero por injertos resultante se hidroliza a continuación eventualmente.

515 2). Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que la superficie del material que entra en contacto con la sangre consta por lo menos en parte de un copolímero por injertos, que está compuesto de

una cadena principal de hidrocarburo y de cadenas laterales de hidrocarburo injertados, que presentan grupos funcionales que contienen átomos de oxígeno, azufre, flúor y/o de nitrógeno.

520 3). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el copolímero por injertos es una poliolefina injertada, con por lo menos un monómero vinílico, que tiene un grupo funcional que contiene un átomo de oxígeno, de azufre, de flúor y/o de nitrógeno.

525 4). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el monómero vinílico es una *n*-vinil-alcilamida de la fórmula (II)



en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son iguales o diferentes y en cada caso significan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono.

535 5). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el monómero vinílico es un éster de ácido acrílico de la fórmula (III)



en la que  $x$  significa un número entero de 3 a 16 e  $y$  significa un número entero de 1 a 12.

540 6). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones

anteriores, caracterizado por el hecho de que el monómero vinílico es carbonato de vinileno de la fórmula (IV).



(IV)

545

7). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el monómero vinílico es un compuesto vinilsulfónico de la fórmula (V)



550

en la que X significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o el grupo -SO<sub>3</sub>, constituyendo Na un átomo de metal alcalino.

555

8). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el copolímero por injertos es una poliolefina, que está injertada con por lo menos 2 de los monómeros vinílicos mencionados en las reivindicaciones 4 a 7.

560

9). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores caracterizado por el hecho de que la poliolefina presenta un peso molecular medio (media de peso) de 50.000 a 2.000.000.

565

10). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el copolímero por injertos presenta un grado de injertación de 0,01 a 80%.

11). "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN MATERIAL SINTETICO CON COMPATIBILIDAD SANGUINEA MEJORADA".

Esta memoria consta de 24 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 5 de Mayo de 1978

