

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 83 04359**

---

(54) Emulsion polymérique stable capable de produire une surface non-thrombogène et son procédé de production.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 8). C 08 L 75/04; A 61 M 1/03, 25/00; C 08 L 83/04.

(22) Date de dépôt..... 17 mars 1983.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : JP, 17 mars 1982, n° 41.865/82.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 23-9-1983.

---

(71) Déposant : Société dite : NIPPON ZEON CO., LTD. — JP.

(72) Invention de : Yasushi Joh, Toshio Magase et Noriaki Kaneko.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova et Lepadry,  
23, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne une composition une composition de polymère ayant des propriétés anti-thrombogènes et plus particulièrement un polymère de couchage capable de former une excellente surface non-thrombogène ayant des propriétés, ainsi qu'un procédé pour produire un tel polymère.

Au cours de ces dernières années, des dispositifs médicaux venant en contact avec le sang ont fait l'objet d'un développement rapide en exploitant les propriétés des ma-  
10 tières non-thrombogènes. En effet, des propriétés anti-thrombogènes ou non-thrombogènes doivent être conférées aux dispositifs médicaux venant en contact avec le sang, comme c'est le cas des reins artificiels, des cathéters intravasculaires restant longtemps en place, des sacs ou poches à sang, et  
15 des coeurs artificiels, exigent des propriétés anti-thrombogènes particulièrement bonnes. Or, jusqu'à présent, aucun dispositif médical n'a été découvert qui satisfasse entièrement cette exigence.

Les copolymères séquencés (souvent nommés  
20 "blocs polymères") du type des polydialkylsiloxane-polyuréthanes sont déjà connus comme ayant des propriétés anti-thrombogènes, comme c'est le cas de ceux décrits dans le brevet américain N° 3 562 352 et dans la publication de brevet japonais N° 8177/1980. Le brevet américain N° 3 562 352 propose, comme  
25 composition hémocompatible, un bloc polymère, dans lequel les séquences ou "blocs" de polyuréthane sont unis à des blocs de polydialkylsiloxane par des liaisons silicium-azote. Dans la publication de brevet japonais N° 8177/1980 il est indiqué qu'une surface recouverte d'une couche d'un bloc polymère  
30 polydiméthylsiloxane-polyuréthane développe des propriétés anti-thrombogènes quand elle présente une microstructure hétérogène composée de particules dont les dimensions se situent entre 0,1 et 3 microns. Pour obtenir une telle microstructure hétérogène, la substance polymérique est, de préférence,  
35 un bloc polymère ; le bloc polymère en question présente des propriétés anti-thrombogènes bien meilleures que le poly-

diméthylsiloxane ou le polyuréthane seul.

En vue de développer de meilleures matières anti-thrombogènes, les présents inventeurs ont fait des recherches sur les propriétés anti-thrombogènes du système polyuréthane - polydiméthylsiloxane. Au cours de ces recherches, ils ont trouvé qu'en dissolvant les deux polymères ci-dessus dans un éther cyclique, on obtient une émulsion homogène dans laquelle l'un des composants est séparé et est dispersé sous la forme de particules microscopiques quand la concentration totale en ces polymères dépasse une certaine valeur. Une surface couchée avec cette émulsion présente, de manière surprenante des propriétés anti-thrombogènes bien meilleures que celles d'une surface recouverte d'une solution homogène de la composition avec une concentration totale faible de ces deux polymères.

En conséquence, l'un des buts de l'invention est de fournir une composition polymère anti-thrombogène capable de produire une surface de contact avec le sang ayant d'excellentes propriétés anti-thrombogènes, ainsi qu'un procédé pour la préparer. Un dispositif médical ayant d'excellentes propriétés anti-thrombogènes peut ainsi être produit en couvrant avec cette composition polymère la surface de celui-ci venant en contact avec le sang.

La composition selon l'invention est caractérisée par le fait qu'il ne s'agit pas d'une solution parfaite de polydiorgano-siloxane et de polyuréthane dans de l'éther, mais d'une émulsion dans laquelle, par séparation des phases, le polydiorgano-siloxane séparé en micro-phase est dispersé dans la solution en particules ayant un diamètre moyen compris entre 0,1 et 50 microns. L'émulsion est tout à fait stable parce qu'une partie, au moins, de la surface des particules de polydiorganosiloxane est réticulée de façon à former une surface stable sphérique et parce que le réseau de réticulation présente des enchevêtrements de chaînes de polyuréthane interpénétrant.

Les substances polymériques pour constituer l'émulsion de la composition selon l'invention sont le polyu-

réthane et le polydiorganosiloxane. Lorsqu'on dissout séparément le polyuréthane ou le polydiorganosiloxane dans un éther cyclique, tel que le tétrahydrofuranne, ou le dioxanne, ou dans leur mélange, on obtient une solution claire et homogène. Par contre, quand on dissout ensemble le polyuréthane et le polydiorganosiloxane dans le solvant ci-dessus, il se produit souvent une séparation des micro-phases et le liquide résultant est blanc-laiteux. Ce phénomène de séparation de micro-phases apparaît quand la quantité totale des deux substances polymériques augmente jusqu'à une certaine valeur et, généralement, lorsque la concentration totale dépasse 3,5 %. Lorsque la concentration totale dépasse 4 %, on obtient généralement une émulsion blanc-laiteux. Ce trouble est imputé à la formation de fines particules qui, se disperse dans le milieu visqueux (le composant mer) de la solution. Lequel de ces deux polymères devient le composant mer ou le composant ile (séparé sous la forme de fines particules) dépend du rapport entre les deux polymères. Le plus souvent, le composant qui est présent dans une plus grande proportion forme la mer et le composant en faible proportion se disperse comme une ile.

Diverses compositions ont été préparées en utilisant un polydiorganosiloxane, un polyuréthane et un éther cyclique, et on a examiné leurs propriétés anti-thrombogènes. On a trouvé que des propriétés anti-thrombogènes excellentes pouvaient être obtenues avec une surface couverte d'une émulsion laiteuse homogène qui a été préparée en augmentant la quantité totale des deux polymères pour former de fines particules micro-séparées de polydiorganosiloxane qui ont été stabilisées par réaction avec un agent de réticulation en présence d'eau. Les propriétés anti-thrombogènes de la surface revêtue de cette émulsion ont été trouvée bien meilleures comparativement à une surface couverte d'une solution claire ou limpide préparée en dissolvant les deux polymères en question uniformément dans l'éther cyclique, avec des concentrations totales faibles en ces deux polymères.

On a également constaté que la pellicule couchée

obtenue avec cette émulsion était tenace.

La plus importante particularité de la présente invention est que les dimensions des fines particules du polydiorganosiloxane constituant le composant *file a* a une influence importante sur les propriétés anti-thrombogènes ou d'hémocompatibilité; lorsque la taille moyenne de ces particules dépasse 50 microns, il n'est possible d'obtenir une surface présentant d'excellentes propriétés anti-thrombogènes. Les dimensions de ces particules ne doivent pas dépasser 50 microns, étant, de préférence, 10 microns, et mieux encore 5 microns, pour obtenir de très bonnes propriétés anti-thrombogènes.

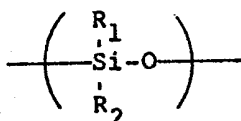
Il doit être noté que pour obtenir les propriétés souhaitées anti-thrombogènes ou d'hémocompatibilité ci-dessus, il est nécessaire que les fines particules en émulsion de polydiorganosiloxane soient soumises à une réaction de réticulation en présence d'eau. Un simple mélange de ces mêmes composants sans réaction de réticulation ne présente aucune propriété satisfaisante anti-thrombogène.

L'émulsion dans laquelle les particules de polydiorganosiloxane ayant la taille spécifiée ci-dessus sont dispersées, ne peut pas être maintenue thermodynamiquement sous la forme d'une émulsion stable à moins de prendre certaines mesures comme, par exemple, de l'agiter en continu. Quand on utilise un simple mélange de polyuréthane et de polydiorganosiloxane dans un éther cyclique, on peut obtenir un type semblable d'émulsion en agitant continuellement, mais cette émulsion apparente est facilement détruite en cessant l'agitation. Les fines particules dispersées, avec le temps s'agglomèrent et s'amalgament pour devenir plus grands et finalement, l'émulsion se sépare complètement en deux couches (une couche de polyuréthane ou phase inférieure et une couche de polydiorganosiloxane ou phase supérieure).

La condition clé pour préparer avec succès une émulsion stable dans laquelle la taille des particules du polydiorganosiloxane est maintenue entre 0,1 à 50 microns, réside dans le fait qu'une partie, au moins, de la surface des particules de polydiorganosiloxane soit réticulée pour

former une surface sphérique stable. Il est important selon la présente invention que cette réaction de réticulation soit poursuivie dans l'émulsion finement dispersée en présence d'eau.

Le polydiorganosiloxane utilisé dans la présente invention est un polymère de silicone composé d'unités répondant à la formule générale suivante :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe alkyle, un groupe aryle, un groupe alkenyle ou un groupe d'hydrocarbure halogéné.

Le polydiméthylsiloxane peut être cité comme étant l'exemple préféré. Comme autres exemples, on peut indiquer le polydiéthylsiloxane, le polyméthylphénylsiloxane, les copolymères diméthylsiloxane/diphénylsiloxane, et le polyméthylphénylvinyilsiloxane.

Les polydiorganosiloxane utilisés selon la présente invention, doivent avoir des groupements actifs (par exemple, un groupe hydroxyle, un groupe acétate) qui subissent une réaction de réticulation avec un agent réticulant dénommé RTV (vulcanisant à température ambiante) décrit ci-après. Le polydiméthylsiloxane ayant des groupes terminaux -OH ou des groupes terminaux acétates est celui qui convient le mieux. De préférence, le polydiméthylsiloxane a un poids moléculaire se situant entre 5000 et 200 000, et mieux encore, entre 10 000 et 80 000.

Le polyuréthane utilisé selon cette invention n'est sujet à aucune restriction, sauf qu'il doit être soluble dans les éthers cycliques. Les polyesters polyuréthanes et les polyéthers polyuréthanes, qui sont produits par des procédés décrits par exemple dans le brevet américain N° 3 562 352, peuvent être utilisés.

Comme exemples de polyesters polyuréthanes, on peut citer ceux obtenus par réaction de polyesters comportant des groupes terminaux hydroxylo avec des diisocyanates tels que le diisocyanate d'éthylène, le diisocyanate de 2,4-tolylène

et le diisocyanate de diphenylméthane pour former un prépolymère terminé par un isocyanate, puis par une réaction d'extension chaîne pour former des polyuréthanes de haut poids moléculaire. Le polyester comportant des groupes terminaux hydroxylo peut être préparé en faisant réagir un ester d'un glycol, tel que l'éthylène glycol ou le diéthylène glycol ou un polyol tel que le triméthylolpropane ou le glycérol avec un acide polycarboxylique tel que l'acide adipique ou succinique.

Comme exemples de polyéthers polyuréthanes, on peut citer ceux obtenus en faisant réagir des polyéthers à groupes terminaux hydroxylo avec les diisocyanates ci-dessus pour former des prépolymères ayant des groupes terminaux isocyanates, qui sont associés par allongement de chaînes pour former des polyéthers polyuréthanes de haut poids moléculaire. Les polyéthers ayant des groupes terminaux hydroxylo sont les polymères d'un oxyde d'alkylène, tel que l'oxyde d'éthylène et l'oxyde 1,2-propylène, ou des copolymères glycol ou le 1,2,6-hexanetriol ou un polymère du tétrahydrofurane, les hydrazines ou les glycols tel que l'éthylène glycol, le tétraméthylène. Les diamines peuvent être utilisés pour allonger les chaînes du polyuréthane selon l'invention.

Les polyesters ou polyéthers polyuréthanes obtenus par réaction de prépolymères terminés par des radicaux isocyanato avec composés pour allonger les chaînes contenant des groupements terminaux hydroxylo conviennent particulièrement bien comme le polyuréthane utilisé dans l'invention.

Selon un mode de réalisation préférée de l'invention, le rapport entre le polyuréthane et le polydiorganosiloxane peut varier entre des limites étendues. La quantité de polydiorganosiloxane présente dans le mélange est habituellement comprise, en poids, entre 0,1 et 50 %, de préférence entre 0,2 et 50 % et mieux encore entre 0,5 et 30 %, une proportion comprise entre 1 et 20 % en poids étant particulièrement préférable.

Lorsque la quantité de polyuréthane descend

au-dessous de la limite inférieure indiquée ci-dessus, l'émulsion résultante ne donne pas un bon résultat, c'est-à-dire qu'elle donne une pellicule de couchage dont les propriétés élastiques et la résistance sont médiocres. Lorsque la proportion du polydiorganosiloxane dépasse 50 % en poids, il est très difficile d'ajuster la taille des particules dispersées du polydiorganosiloxane pour entrer dans les limites spécifiées ci-dessus. De plus, si la proportion du polydiorganosiloxane est inférieure à 0,1 % en poids, on ne peut pas obtenir les propriétés anti-thrombogènes espérées.

Pour réticuler, au moins partiellement une partie de la surface des particules de polydiorganosiloxane en conformité avec l'invention, il est nécessaire d'utiliser un agent de réticulation approprié. Les agents de réticulation avantageux sont ceux de RTV qui se comportent comme des agents de réticulation en présence d'eau à la température ambiante. Ils ont des groupes actifs tels que  $=\text{SiOH}$ ,  $=\text{Si-CH=CH}_2$ ,  $=\text{SiH}$ ,  $=\text{SiOR}$  ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , etc.) et  $=\text{SiOCOR}$  ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , etc.). Comme exemples de tels agents, sont les composés répondant à la formule générale  $\text{R}_n\text{Si}(\text{OR}')_{4-n}$ , dans laquelle R représente un groupe alkyle, un groupe aryle, etc., R' représentant un groupe alkyle, un groupe acyle, etc., et n étant 0 ou 1. Des exemples typiques de tels composés sont le méthyltriacétoxysilane, éthyltriacétoxysilane, méthyltriméthoxysilane, phényltriacétoxysilane, méthyltriméthoxysilane, éthyltriéthoxysilane, phényltriéthoxysilane et triméthyltrifluoroacétoxysilane et les composés de silane comprenant le vinyltriacétoxysilane, vinyltriméthoxysilane, aminosilane, aminoxy-silane, et amidosilane. Ces exemples ne sont pas limitatifs.

La quantité d'agents de réticulation utilisée est avantageusement comprise entre 2 et 20 %, en poids, de préférence entre 4 et 15 % en poids et mieux encore entre 6 et 10 % en poids, en se basant sur le polydiorganosiloxane. Lorsque la quantité d'agent de réticulation est inférieure à 2 % en poids en se basant sur le polydiorganosiloxane, l'émulsion obtenue devient instable, et l'effet recherché par l'invention ne peut pas être obtenu. Par contre, lorsque la proportion en cet agent est supérieure à 20 % en poids en se



basant sur le polydiorganosiloxane, la réticulation devient excessive et on constate une gélification. En conséquence, cela doit être évité.

Lors de la mise en oeuvre pratique de la présente invention les solvants utilisés de la formation de l'émulsion doivent pouvoir être facilement éliminés de la pellicule de couchage, par évaporation ou lavage avec de l'eau, et, en conséquence. De ce fait on préfère les solvants ayant un bas point d'ébullition par exemple inférieur à 110°C. Il est avantageux d'utiliser des éthers cycliques solubles dans l'eau parce qu'ils peuvent être facilement éliminés par un lavage à l'eau. Les solvants qui remplissent ces conditions sont des éthers cycliques tels que le tétrahydrofurane et le dioxane. L'anisol ayant un point d'ébullition élevé et l'éthyle éther ou le butyle éther qui sont insolubles dans l'eau, ne conviennent pas. Selon la présente invention, les éthers cycliques utilisés comme solvants peuvent être employés seuls ou en mélanges. Pour obtenir d'excellentes propriétés anti-thrombogènes, il est préférable d'utiliser un mélange de tétrahydrofurane et de dioxane. Le rapport en poids préféré du dioxane sur le tétrahydrofurane ne doit pas être supérieur à 1, étant de préférence compris entre 1/1 et 1/4 et mieux encore entre 1/1,5 et 1/3. Lorsque ce rapport dépasse 1, la stabilité de l'émulsion devient médiocre. Lorsqu'il est inférieur à 1/4, les propriétés anti-thrombogènes de l'émulsion sont réduites.

Un autre solvant, tel qu'un alcool, pourrait être incorporé dans l'éther dans une proportion n'affectant pas considérablement la mise en pratique de la présente invention.

Pour préparer l'émulsion polymérique stable selon la présente invention, on mélange le polydiorganosiloxane et le polyuréthane dans les proportions indiquées ci-dessus avec l'éther cyclique de façon que la concentration totale de ces polymères soit de préférence, en poids, d'au moins 4 % et mieux encore entre 8 et 20 %, en se basant sur l'émulsion résultante ; un tel mélange doit être réalisé dans des conditions spécifiques.

Pour disperser le polydiorganosiloxane séparé en micro-phase de telle sorte que la taille des particules soient de 50 microns ou en-dessous, le mélange doit être agité. Lorsqu'on utilise un agitateur ayant une force de cisaillement normale, la taille des particules dispersées du polydiorganosiloxane peut être réglée à 50 microns ou au-dessous. Lorsqu'on désire une taille de particules dispersées de 20 microns ou au-dessous, afin d'obtenir une meilleure surface anti-thrombogène, l'utilisation d'un agitateur ayant une grande force de cisaillement, tel qu'un homogénéiseur, est souhaitable. Il n'y a aucune restriction particulière en ce qui concerne la température utilisée au cours de la réaction. Pour favoriser la dissolution des polymères, des températures d'environ 40°C sont préférables.

Le simple mélange des composants ci-dessus est très instable et la taille des particules dispersées de polydiorganosiloxane devient de plus en plus importante avec le temps du fait que ces particules s'agglomèrent. A l'arrêt l'émulsion est traduite et se forme une solution claire comportant deux phases séparés dans laquelle la phase supérieure est le polydiorganosiloxane et la phase inférieure le polyuréthane.

Pour stabiliser l'émulsion résultante lorsque les particules dispersées ont la taille désirée et pour éviter que leur taille des particules désirées augmentent au cours du temps, il est nécessaire de réticuler, une partie, au moins, de la surface des particules dispersées du polydiorganosiloxane. Ceci peut être réalisé en ajoutant la quantité nécessaire dudit agent de réticulation à l'émulsion. Il est très important que la réaction ci-dessus ait lieu en présence d'eau. Dans des conditions anhydres, ce même mélange conduirait à un copolymère bloc de polydiorganosiloxane et de polyuréthane avec une liaison silicium-azote comme décrit dans le brevet américain N° 3 562 352. Cependant les inventeurs ont trouvé qu'en présence d'eau une réaction fort différente a lieu. En présence d'eau la réaction de réticulation se produit à partir de la surface des particules du polydiorganosiloxane dispersé

et les réseaux réticulés retiennent les chaînes de polyuréthane de façon à former des réseaux de polymères s'interpénétrant ce qui stabilise les particules dans l'émulsion. La formation de réseaux de polymères s'interpénétrant entre le polydiorganosiloxane et le polyuréthane à la surface des particules dispersées est étroitement en rapport avec l'excellente hémocompatibilité et les propriétés anti-thrombogènes extraordinaires obtenues par l'invention.

La quantité d'eau selon la présente invention est comprise entre 10 à 500 ppm, de préférence, entre 50 et 300 ppm, et mieux encore entre 100 et 200 ppm, la quantité particulièrement préférée étant de 80 à 200 ppm.

La température de la réaction de réticulation est généralement de 10 à 100°C, de préférence de 30 à 50°C. Des températures inférieures au point d'ébullition du solvant utilisé sont appropriées.

Le temps de réaction est généralement d'au moins 1 heure mais ne dépasse pas deux semaines, étant, de préférence, compris entre 4 heures et 10 jours.

Quand on exécute la préparation de l'émulsion dans les conditions spécifiées ci-dessus, on obtient, de façon surprenante, une émulsion très stable. De même, de façon surprenante, celle-ci reste stable pendant une longue période de temps sans modification appréciable de ses propriétés, contrairement à l'enseignement reçu en ce domaine.

Aucune explication précise n'a pu être trouvée de la formation d'une telle émulsion stable dans les conditions spécifiées ci-dessus. Toutefois, les inventeurs ont trouvé que la surface des fines particules dispersées qui se forment par suite de la séparation des micro-phases, est réticulée en formant une structure de réseau ayant une certaine étendue, stabilisant ainsi la surface des particules, tandis que les groupes hydrophilo. formés par l'hydrolyse des agents de réticulation sur les réseaux réticulés joue le rôle d'un agent tensio-actif qui tend à stabiliser la surface des particules et à augmenter l'affinité des particules dispersées pour le composant mer dans le milieu de l'émulsion.

En outre, comme cela a déjà été décrit, la surface réticulée s'enchevêtre avec les chaînes moléculaires du polyuréthane pour former des réseaux polymériques s'inter-pénétrant avec les chaînes de polydiorganosiloxane, ce qui

5 augmente l'affinité pour le composant met à la surface des fines particules dispersées du polydiorganosiloxane.

Une pellicule ou un revêtement formé avec l'é

10 l'émulsion polymérique stable de l'invention présente de très bonnes propriétés anti-thrombogènes et une excellente compa-tibilité avec le sang. En conséquence, la surface revêtue formée par l'émulsion est très utile sur les dispositifs ayant une surface de contact avec le contact, comme, par

15 exemple, des cathéters intravasculaires permanents, les cannules, les circuits sanguins extracorporels, les poches à sang, les appareils d'assistance ventriculaire, les coeurs artificiels, etc. Etant donné que ce revêtement présente d'excellentes propriétés mécaniques et élastiques, il est particulièrement bien adapté pour former un élément en contact avec le sang qui est soumis à des plusations incessantes,

20 comme c'est le cas dans les coeurs artificiels ou dans les pompes à ballon intraortiques.

Les exemples qui suivent, qui en présentent aucun caractère limitatif, feront mieux comprendre les particularités de l'invention :

25 Exemple de référence 1

On prépare par un procédé connu un prépolymère ayant des radicaux terminaux isocyanato à partir de polypropylène glycol ayant un poids moléculaire moyen de 1200 et de méthylène-bis (4-phénylisocyanate). Ensuite, on prépare,

30 à partir de ce prépolymère, un polyéther polyuréthane en utilisant du tétraméthylglycol comme allongeur de chaîne. On dissout le polyuréthane résultant (91 parties en poids) et 9 parties de polydiméthylsiloxane (poids moléculaire 45 000) ayant des radicaux terminaux hydroxylo à 40°C en agitant dans

35 un solvant constitué par un mélange de dioxane et de tétrahydrofurane (rapport en poids 1/2) qui a été déshydraté de façon à réduire sa teneur en eau au-dessous de 8 ppm. On obtient ainsi une solution visqueuse (concentration en polymère

13 % en poids) (solution 1). Cette solution 1 a une teneur en eau finale de 9,5 ppm. On divise la solution 1 en deux parties. A la première partie, on ajoute 6,8 % en poids, en se basant sur le polydiméthylsiloxane, de méthyltriacétoxy-  
5 silane, puis on laisse le mélange réagir à 40°C pendant 12 heures en agitant afin de former une solution (solution 2).

Les solutions 1 et 2, immédiatement après avoir été préparées, se présentent comme des liquides visqueux non-transparents. Une observation au microscope optique montre  
10 que ces liquides sont des émulsions dans lesquelles des particules (composées principalement de polydiméthylsiloxane) ayant une taille moyenne de 6 microns sont dispersées.

Lorsqu'on arrête l'agitateur et qu'on laisse les solutions 1 et 2 reposées à la température ambiante, on cons-  
15 tate que les particules grossissent rapidement avec le temps. Après un jour, la taille moyenne des particules augmente jusqu'à 50 microns et que les particules ont tendance à grossir davantage. En fin de compte, les solutions ont une tendance à être moins opaques avec le temps.

20 Deux jours plus tard, la solution 1 se sépare en deux couches, la couche supérieure étant constituée par une solution transparente de polydiméthylsiloxane. La solution 2 a été un peu plus stable que la solution 1. Mais trois jours plus tard, l'émulsion est complètement détruite et la solution  
25 2 est également séparée en deux couches. Les couches ainsi séparées constituées par des solutions de polyuréthane (couche inférieure) et de polydiméthylsiloxane (couche supérieure) sont toutes deux transparentes.

#### Exemple 1

30 Dans cet exemple, on utilise la même composition de polymères que dans l'exemple de référence 1, mais on règle la teneur en eau du système de réaction. Plus précisément, on ajuste la teneur en eau du mélange polymérique à 160 ppm. A la solution résultante, on ajoute 6,8 % en poids de méthyl-  
35 triacétoxy-silane qui a été distillé juste avant emploi, et on agite le mélange à 40°C. La réaction se poursuit à 40°C pendant 62 heures en agitant.

L'aspect du produit de réaction résultant est semblable à celui de la solution 1 immédiatement après réaction dans l'exemple de référence 1 et les particules de polydiméthylsiloxane sont de dimensions uniformes, leur taille moyenne étant de 6 microns. Il est intéressant de noter que cette émulsion est de façon inattendue très stable et reste stable pendant 6 mois sans agitation, et que la taille des particules du polydiméthylsiloxane dispersées étaient presque uniformes et en moyenne, de 6 microns sur une longue période.

Pour définir la stabilité de l'émulsion, la solution est placée dans un tube capillaire et centrifugée à 10 000 g pendant 30 minutes. L'émulsion de cet exemple est stable comme cela est prouvé par le fait que les particules restent quasi inchangées. Par ailleurs, la taille des particules de l'émulsion selon l'exemple de référence 1 commence à augmenter dès que la force de centrifugation est de 1 000 G pendant 10 minutes ; après 20 minutes, l'émulsion est détruite et forme deux couches transparentes.

#### Exemple 2

On prépare un prépolymère terminé par des groupes isocyanato à partir de polyéthylène glycol (poids moléculaire moyen 500) et de diisocynate de toluène, puis on allonge sa chaîne en utilisant comme agent d'allongement l'éthylène glycol afin de préparer du polyuréthane. On dissout à la température ambiante, en agitant, ce polyuréthane (74 parties en poids) et 26 parties en poids de polydiméthylsiloxane (poids moléculaire 36 000) ayant des groupes terminaux acétate, dans un solvant complètement déshydraté constitué par un mélange de dioxane et de tétrahydrofurane (rapport en poids 1/3) afin de préparer une solution visqueuse ayant une concentration en polymère de 9 % en poids. On ajoute de l'eau de façon à régler la teneur en eau de la solution à 120 ppm. On ajoute à la solution résultante 20 ppm de diméthyl-diacétoxysilane, puis on agite le mélange à 36°C pendant 80 heures.

La composition résultante forme une émulsion légèrement non transparente dans laquelle sont dispersées des

particules composées principalement de polydiméthylsiloxane et de solvant ayant un diamètre moyen de 3,5 microns. Cette émulsion est très stable et ne présente pas de changement après 6 mois. Un test de centrifugation pour cette émulsion (10 000 G, 30 minutes) montre que l'émulsion reste inchangée et qu'on n'observe aucune tendance à l'accroissement de la taille des particules.

#### Exemple de référence 2

On ajoute à un mélange de tétrahydrofuranne et de dioxane (rapport en poids 2/1) une partie en poids de polydiméthylsiloxane ayant un poids moléculaire de 60 000 et 9 parties en poids de polyéther polyuréthane ayant un poids moléculaire de 86 000. Jusqu'à ce que la concentration en polymère atteigne 3 % en poids, le mélange est légèrement opaque mais presque uniforme. Le mélange a une teneur en eau de 620 ppm. Quand la concentration en polymère dépasse 4 % en poids, le polydiméthylsiloxane se sépare et se disperse sous la forme de fines particules. Sous agitation, ces particules ont un diamètre moyen de 5,6 microns. Ce système est instable, et quand on arrête l'agitation, les particules de polydiméthylsiloxane dispersées se regroupent et deviennent plus grosses, et les dimensions des particules dispersées deviennent irrégulières. En laissant reposer pendant une semaine, la solution de polydiméthylsiloxane se rassemble à la partie supérieure du système et après trois jours. Le système se sépare en deux phases qui comprennent des produits gélatineux non uniformes.

#### Exemple 3

On dissout dans 83 parties en poids d'un solvant composé de tétrahydrofuranne et de dioxane (rapport en poids 2/1), une partie en poids de polydiméthylsiloxane ayant un poids moléculaire de 60 000 et comportant aux deux extrémités des groupes hydroxylo et 9 parties du même polyéther polyuréthane que celui utilisé dans l'exemple de référence 2. Avant de procéder à la dissolution, on ajuste la teneur en eau du solvant à 120 ppm. La concentration du polymère est d'environ 12 % en poids. Dans le mélange le

polydiméthylsiloxane est dispersé sous la forme de fines particules ayant un diamètre moyen de 4,5 microns. On ajoute goutte à goutte à la solution résultante, en agitant, à 35°C et au cours d'environ une heure, une solution composée de

5 0,1 partie en poids de méthyltriacétoxysilane dans 17 parties en poids d'un mélange 2/1 de tétrahydrofuranne et de dioxane afin d'initier la réaction. Après cette addition, on agite en continu le mélange à 35°C pendant 24 heures. Au bout de

10 24 heures, on constate que la teneur en eau de la solution a diminuée à 60 ppm. Ceci indique que le méthyltriacétoxysilane a réagi comme un agent de réticulation.

L'émulsion polymérique résultante est trouvée très stable et les particules de celle-ci ont un diamètre moyen de 4,5 microns. En la laissant reposer pendant 5 mois,

15 cette composition n'a pas du tout varié et est restée une émulsion stable. Même en appliquant une force centrifuge de 10 000 G, l'émulsion n'est pas détruite, ni les particules dissociées.

#### Exemple de référence 3

20 On procède à nouveau comme précédemment à l'exemple 3, sauf qu'on règle la teneur en eau du système à 8 ppm.

Le système résultant a une stabilité médiocre et après avoir reposé pendant un mois, on constate qu'il est

25 devenu non-uniforme ou hétérogène et on observe une gélification indésirable. Après 1,5 mois, le système se sépare en deux couches. La couche supérieure est composée principalement de polydiméthylsiloxane.

#### Exemple de référence 4

30 On répète la procédure de l'exemple 3, sauf qu'on ajuste la teneur en eau du système à 6 000 ppm.

Au bout d'un certain temps, l'émulsion résultante commence à former une substance analogue à un gel fin, et après un mois, cette gelée flotte à la partie supé-

35 rieure du système.

#### Exemple 4

On dissout dans un mélange 1/1 de tétrahydrofuranne et de dioxane 13 parties en poids d'un polyuréthane



thermoplastique du commerce (ESTANE 5714 marque d'un produit de la société B.F Goodrich Chemical Company) afin de former une solution ayant une concentration en polymère de 10 % en poids et une teneur en eau à 200 ppm.

5 D'autre part, on dissout dans le même solvant mixte (ayant une teneur en eau de 60 ppm), trois parties en poids de polydiméthylsiloxane terminées par des groupes acétate et ayant un poids moléculaire d'environ 65 000, de façon que la concentration en polymère atteigne 10 % en poids,  
10 puis on ajoute 0,2 partie en poids de méthyltriacétoxysilane afin de former une solution uniforme.

Tout en agitant la solution de polyuréthane, on y ajoute goutte à goutte à 30°C en l'espace de 2 heures, la solution ci-dessus contenant le méthyltriacétoxysilane  
15 et le polydiméthylsiloxane, puis on laisse le mélange réagir à 38°C pendant 48 heures en agitant.

L'émulsion résultante est très stable et les particules qui la composent, ont un diamètre moyen de 2,4 microns. Elle reste stable même après 6 mois et ne change  
20 aucunement.

Par contre, quand on déshydrate le système de façon à réduire sa teneur en eau au-dessous de 10 ppm, on obtient une émulsion instable qui se sépare en deux couches si on la laisse reposer pendant 2 mois 2 mois. De plus,  
25 au cours du temps les particules de l'émulsion s'associent et grossissent. Ainsi la taille des particules de l'émulsion devient non-uniforme (entre 20 microns et 80 microns).

Lorsqu'on règle la teneur en eau au-dessus de 500 ppm au commencement de la réaction, il se forme une  
30 substance semblable à un gel lorsqu'on laisse reposer pendant une longue période de temps (plus de 2 semaines).

#### Exemple 5

On confectionne un coeur artificiel du type sac en utilisant du chlorure de polyvinyle plastifié contenant 80 % en poids de dioctyle phthalate par rapport au  
35 chlorure de polyvinyle. On couvre la face intérieure de ce coeur artificiel avec l'émulsion polymérique obtenue dans

les exemples 1, 2 ou 3. Le coeur artificiel résultant est testé branchant en dérivation sur le ventricule gauche du coeur d'une chèvre. Même après deux semaines, on ne constate la présence d'aucun thrombus à l'intérieur de celui-ci.

5 Par contre, lorsque la face intérieure du coeur artificiel est couverte d'une composition non-uniforme obtenue dans les exemples de référence 1, 2 ou 3 et qu'on soumet ce coeur artificiel aux mêmes essais, on constate la formation de thrombus sur une partie de la face intérieure  
10 de celui-ci.

Les éminentes propriétés anti-thrombogènes sont mises en évidence par le test de Lee-White. Plus précisément, les émulsions des exemples 1, 2 et 3 présente un temps de coagulation du sang supérieur à 75 minutes,  
15 alors que les solutions selon les exemples de référence 1 et 3 présente un temps de coagulation du sang inférieur à 30 minutes dans le test Lee-White.

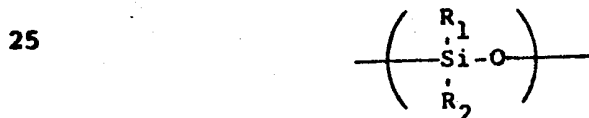
REVENDEICATIONS

1 - Composition polymérique stable ou émulsion capable de produire une surface non-thrombogène, caractérisée en ce qu'elle comprend un polyuréthane, un polydiorganosiloxane  
 5 et un éther cyclique, ledit polydiorganosiloxane étant dispersé, sous la forme de particules ayant un diamètre de 0,1 à 50 microns dans une solution du polyuréthane dans l'éther cyclique, et une partie, au moins, de la surface desdites particules étant réticulées.

10 2 - Composition polymérique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité totale de polyuréthane et de polydiorganosiloxane est d'au moins 4 % en poids en se basant sur le poids de ladite composition, et en ce que la quantité de polydiorganosiloxane est comprise entre  
 15 0,1 et 50 % en poids en se basant sur le poids total de celui-ci et du polyuréthane.

3 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polyuréthane est choisi dans le groupe comprenant les polyéthers polyuréthane et les polyesters  
 20 polyuréthane.

4 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polydiorganosiloxane se compose d'unités de formule générale suivante :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe alkyle, un groupe aryle, un groupe alkényle ou un groupe hydrocarbure  
 30 halogéné.

5 - Composition selon la revendication 1 ou 3, caractérisée en ce que le polyuréthane est obtenu en allongeant la chaîne d'un prépolymère ayant des groupes isocyanate aux extrémités de la chaîne moléculaire à l'aide d'un composé  
 35 contenant des groupes hydroxy.

6 - Composition selon la revendication 1 ou 4, caractérisée en ce que le polydiorganosiloxane a aux extré-

mités de sa chaîne moléculaire un groupe actif choisi parmi les groupes hydroxy, acétate et vinyle.

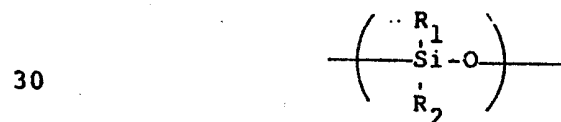
7 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'éther cyclique est choisi parmi le  
5 tétrahydrofuranne et le dioxane.

8 - Procédé pour préparer une composition polymérique stable capable de produire une surface anti-thrombogène, caractérisé en ce qu'il consiste à disperser un polydiorganosiloxane ayant un groupe terminal hydroxy ou acétate  
10 sous la forme de fines particules dans une solution de polyuréthane dans un éther cyclique afin de former une émulsion et à faire réagir le polydiorganosiloxane avec un agent de réticulation pour réticuler une partie, au moins, de la surface des particules en présence de 10 à 500 ppm d'eau.

9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la concentration totale de polyuréthane et de polydiorganosiloxane est d'au moins 4 % en poids, en se basant sur le poids de la composition, et en ce que la concentration du polydiorganosiloxane est comprise entre 0,1 et  
20 50 % en poids en se basant sur le poids total de celui-ci et du polyuréthane.

10 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le polyuréthane est choisi parmi les polyéthers polyuréthanes et les polyesters polyuréthanes.

11 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le polydiorganosiloxane se compose d'unités de formule générale suivante



où  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe alkyle, aryle, alkényle ou un groupe d'hydrocarbure halogéné.

12 - Procédé selon la revendication 8 ou 10,  
35 caractérisé en ce qu'on obtient le polyuréthane en allongeant la chaîne d'un prépolymère ayant des groupes isocyanates aux extrémités de sa chaîne moléculaire, à l'aide d'un composé

contenant des groupes hydroxy.

13 - Procédé selon la revendication 8 ou 11, caractérisé en ce que le polydiorganosiloxane comporte, aux extrémités de sa chaîne moléculaire, un groupe actif choisi  
5 parmi les groupes hydroxy, acétate et vinyle.

14 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'éther cyclique choisi est le tétrahydrofuranne ou le dioxane.

15 - Pellicule formée en utilisant la composition  
10 de la revendication 1.

16 - Revêtement formé avec la composition de la revendication 1.

17 - Dispositif ayant une surface en contact avec le sang qui est formée par un revêtement formé avec la composition de la revendication 1.  
15