



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031680

(51)⁸ A61F 6/14; C08G 18/22; C08G 18/24;
C08G 18/28; C08K 3/30; C08G 18/44;
C08G 18/66; C08G 18/73; C08J 3/12;
A61K 9/00; C08G 18/32

(13) B

(21) 1-2017-02535

(22) 04/12/2015

(86) PCT/EP2015/078608 04/12/2015

(87) WO2016/091730 16/06/2016

(30) 14196790.1 08/12/2014 EP

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/09/2017 354A

(73) BAYER OY (FI)

Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

(72) TJÄDER, Taina (FI); STENROOS, Nina (FI); WAMPRECHT, Christian (DE);
KAUFHOLD, Wolfgang (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ĐÀN HỒI POLYURETAN NHIỆT DẼO VÀ VÒNG CHỮ T ĐƯỢC LÀM
TỪ VẬT LIỆU NÀY ĐỂ DÙNG CHO CÁC HỆ TRONG TỬ CUNG

(57) Sáng chế đề cập đến chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo (thermoplastic polyurethane - TPU) và các vòng chữ T được làm từ chất đàn hồi này dùng cho các hệ trong tử cung để tránh thai và điều trị.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo chứa 1,8 octanediol, 1,10 decandiol hoặc 1,12 dodecandiol làm các chất phát triển mạch, hữu ích để sản xuất các vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung và các vòng chữ T được làm từ vật liệu này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lịch sử của các thiết bị trong tử cung (Intrauterine Devices - IUD) đã có từ đầu những năm 1900. IUD đầu tiên được phát triển bởi nhà vật lý người Đức, tiến sỹ Richter of Waldenburg. Thiết bị của tiến sỹ được làm từ chỉ tơ tằm và chưa được sử dụng rộng rãi¹.

Tiến sỹ Ernst Gräfenberg, một nhà vật lý người Đức khác đã tạo ra IUD vòng đầu tiên, vòng Gräfenberg, được làm từ các tơ bạc.

Tiến sỹ Jack Lippes đã giúp tăng việc sử dụng IUD ở Mỹ vào cuối những năm 1950. Ở thời gian này, các nhựa nhiệt dẻo, mà có thể uốn cong để chèn và giữ hình dáng ban đầu của chúng có thể trở thành vật liệu được sử dụng cho các IUD thế hệ đầu. Lippes cũng sáng chế ra việc bổ sung dải nylon sợi đơn làm thuận tiện cho việc lấy IUD ra. IUD vòng Lippes có dạng hình thang của Lippes trở thành một trong số các IUD thế hệ đầu phổ biến.

Trong các năm tiếp theo, nhiều IUD bằng chất dẻo có hình dạng khác nhau đã được sáng chế và lưu thông trên thị trường bao gồm Dalkon Shield, thiết kế của nó đã gây ra nhiễm khuẩn và dẫn tới hàng ngàn vụ kiện. Mặc dù Dalkon Shield đã không còn

¹ Thiery, Michel (March 1997). "Pioneers of the intrauterine device". *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* **2** (1): 15-23.

được lưu thông trên thị trường, nó đã tồn tại lâu, gây tác động không tốt về việc sử dụng IUD ở Mỹ².

Sáng chế về IUD bằng đồng trong những năm 1960 đã tạo ra thiết kế hình dạng chữ T được sử dụng trong hầu hết các IUD ngày nay. Nhà vật lý học người Mỹ, tiến sỹ Howard Tatum đã xác định được rằng hình dạng chữ T sẽ hoạt động tốt hơn khi ở hình dạng này của tử cung, mà sẽ tạo ra hình dạng chữ T khi được tiếp xúc. Tiến sỹ này đã dự đoán rằng hình dạng này sẽ làm giảm các tỷ lệ tuột của IUD¹.

Cùng lúc đó, nhà vật lý học Tatum và Chilean Jaime Zipper đã phát hiện ra rằng đồng có thể là chất diệt tinh trùng hiệu quả và đã phát triển IUD bằng đồng đầu tiên, TCU200. Các cải tiến bởi Tatum đã dẫn đến việc tạo ra TCU380A (ParaGard), mà hiện tại là IUD bằng đồng được ưa chuộng.¹

IUD học môn (lần lượt là các hệ trong tử cung, IUS) cũng được sáng chế trong những năm 1960 và 1970; mục tiêu ban đầu là làm giảm sự xuất kinh nguyệt bị tăng lên do các IUD trơ và bằng đồng. Kiểu mẫu đầu tiên, Progestasert, được sáng chế bởi tiến sỹ Antonio Scommengna và được tạo ra bởi tiến sỹ Tapani J.V. Luukkainen nhưng thiết bị này chỉ tồn tại trong vòng một năm sử dụng². Progestasert được sản xuất cho đến năm 2001³.

Ba IUS học môn thương phẩm hiện tại vẫn có trên thị trường là: Mirena®, cũng do tiến sỹ Luukkainen sáng chế và đưa ra thị trường năm 1976, Jaydess® có trên thị trường từ năm 2013 và Levosert® được đưa ra thị trường tại Bỉ với chỉ định xuất kinh nguyệt nhiều từ năm 2014.

Tất cả các sản phẩm trên thị trường có một điểm chung là hợp chất hoạt tính giải phóng khỏi nang là Levonorgestrel và vòng mà nang được lắp vào có hình dạng chữ T.

² Thiery M (June 2000), "Intrauterine contraception: from silver ring to intrauterine contraceptive implant", *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **90** (2): 145–52

³ Smith (pseudonym), Sydney (March 8, 2003). "Contraceptive Concerns". *medpundit: Commentary on medical news by a practicing physician*. Retrieved 2014-01-16

Về tính an toàn và hiệu quả tránh thai của các hệ trong tử cung ngày nay đã đạt tiêu chuẩn rất cao.

Mặc dù việc sử dụng các IUS hiện đại có thể được xem về cơ bản là an toàn và hiệu quả, trong một số trường hợp hiếm các tác dụng bất lợi sau vẫn được thông báo:

- đau bụng,
- viêm nhiễm,
- ra máu bất thường,
- các tác dụng bất lợi về học môn,
- thủng tử cung (thông thường trong quá trình đưa vào),
- rách cổ tử cung,
- sảy thai nhiễm trùng,
- có thai ngoài tử cung,
- trong một số trường hợp hiếm là vỡ vòng,
- đau và khó khăn khi đưa vào và/hoặc tháo thiết bị này và
- tuột IUS.

Sáng chế đề về cơ bản cập đến ba tác dụng không mong muốn cuối cùng có tương quan với các tính chất cơ học của vòng, cụ thể là với sự cải tiến về tỷ lệ tuột, tránh việc vỡ vòng, dễ chịu hơn khi mang vòng và quy trình tháo vòng dễ dàng hơn (ít đau hơn).

Các tỷ lệ tuột (ngoài việc ra máu bất thường trong giai đoạn đầu của thời kỳ mang vòng, viêm nhiễm và thủng tử cung trong khi đưa vòng vào) là tác dụng bất lợi phổ biến nhất. Trong các tài liệu trong lĩnh vực kỹ thuật đã có báo cáo rằng có khoảng

2,2% đến 11,4% người sử dụng gặp phải tác dụng bất lợi này từ năm thứ nhất đến năm thứ 10⁴.

Để cải thiện tỷ lệ tuột, đã có nhiều cách tiếp cận khác nhau được thực hiện. Đa số các cách tiếp cận này liên quan đến kích cỡ và thiết kế của vòng. Do vậy, nhiều cách tiếp cận đã cố gắng khắc phục vấn đề tuột này bằng cách thay đổi hình dạng của vòng. Một lượng lớn các hệ mà về cơ bản có vòng có hình dạng liên tục được mô tả trong các tài liệu. Ví dụ, US 3,431,906 bộc lộ vòng có dạng hình thoi, US 3,516,403 bộc lộ dạng hình tam giác cân.

Các vòng có hình dạng vòng kín khác nhau đã được bộc lộ trong US 4,200,091 và trong đơn sáng chế quốc tế của Bayer Schering Oy có số công bố WO2009/122016 mà bộc lộ hệ đặt trong tử cung với vòng liên tục khép kín có hình dạng đa giác, trong đó bộ phận chứa thuốc được nối với bề mặt trong của vòng.

Thậm chí các vòng có hình dạng bi cũng đã được đề xuất để cải tiến tốc độ tuột. Do đó, WO 2010/082197 bộc lộ IUD trên cơ sở đồng, trong đó vòng ngày được làm bằng dây bằng hợp kim nickel-titan có hình dạng nhớ (NiTiNol®) sẽ trở về hình dạng bi ban đầu của nó nếu được giải phóng khỏi ống lồng.

US 4,721,105 (Wildermesch) đề xuất neo cho IUS với sợi dây mảnh trong cơ tử cung để tránh tuột ở phụ nữ, cụ thể là ở thời kỳ vừa mới sinh.

Các cách tiếp cận khác đề xuất để gia cố và/hoặc để tạo ra độ bền uốn và/hoặc độ bền bổ sung/ cho vòng này bằng cách tích hợp phương tiện hỗ trợ thêm vào vòng này. Ví dụ, đơn sáng chế quốc tế của Bayer Schering Oy có số công bố WO2009/122016 đề xuất bổ sung phương tiện hỗ trợ vào vòng này ở dạng lõi, sợi hoặc dây. Các phương tiện hỗ trợ này có thể được làm từ vật liệu bất kỳ mà trợ và thích hợp về mặt sinh học miễn là nó đủ bền và đủ đàn hồi và giữ được không đổi trong khoảng thời gian đủ trong các điều kiện thường gặp trong tử cung.

⁴ Kaneshiro B, Aeby T (2010). "Long-term safety, efficacy, và patient acceptability of the intrauterine Copper T-380A contraceptive device". *International Journal of Women's Health* 2: 211–220

Ngoài các đặc tính về kích cỡ và thiết kế, các tính chất vật liệu của vòng cũng quan trọng với hệ trong tử cung lý tưởng. Nếu phương tiện hỗ trợ không được tích hợp trong vòng, điều quan trọng là vật liệu polyme đã phải có các tính chất yêu cầu. Ở đây, ngoài các lực kéo đứt (độ bền kéo), và khả năng nhớ dạng (khả năng của vòng chữ T trở lại dạng ban đầu sau khi giải phóng khỏi ống lồng), độ bền uốn / độ cứng của vòng cũng là các thông số then chốt.

Độ bền uốn / độ cứng của vòng là đặc biệt quan trọng đối với việc tăng cường cảm giác thoải mái khi mang vòng hoặc làm giảm đau khi tháo hệ trong tử cung. Cùng với thiết kế của vòng, hiệu quả về khả năng nhớ dạng và độ bền uốn cũng có thể liên quan đến sự tuột.

Một điều không may là ở một mức độ nhất định, các thông số thể hiện theo các chiều hướng ngược nhau, nói cách khác các vật liệu có độ cứng cao thì không có đủ độ uốn và các vật liệu có độ bền uốn cao thì không có độ cứng yêu cầu.

Cũng quan trọng nữa là vật liệu phải duy trì được các tính chất cơ học của nó *in vivo* trong thời kỳ mang vòng cho đến 5 năm. Do đó, một số vật liệu bị mất độ cứng của chúng ở các điều kiện cơ thể do nhiệt độ cao hơn (37°C) và trương nở/phồng trong môi trường ẩm (hiệu quả làm mềm trong cơ thể /tử cung). Ngoài ra, lực kéo đứt của vật liệu có thể thay đổi trong thời gian mang vòng do phân hủy bởi oxy hóa hoặc bởi thủy phân. Trong ngữ cảnh của sáng chế, tính ổn định sinh học của các vật liệu đã được thử nghiệm theo phương pháp thử nghiệm phân 13 tiêu chuẩn ISO 10993.

Cuối cùng nhưng không kém quan trọng đối với ứng dụng *in-vivo* tính tương hợp sinh học cần phải được xem xét là một yếu tố quan trọng khác nữa. Mặc dù nhiều polyme có khả năng thích ứng tốt và thể hiện độ ổn định cao *in-vivo*, ví dụ, một số polyuretan đã thể hiện tác dụng độc tính gen trong các thử nghiệm ở động vật.

Do đó, việc chọn vật liệu thích hợp là một nhiệm vụ dễ dàng hơn nhiều. Về nguyên tắc, một lượng lớn các vật liệu vòng đã được mô tả trong tài liệu trong lĩnh vực này, ví dụ trong đơn sáng chế quốc tế có số công bố WO2004/26196 ví dụ, polyetylen,

polypropylen, các copolyme polymethylpenten etylen/propylen, các copolyme etylen/etyl acrylat, các copolyme etylen/vinyl axetat, polycacbonat, polytetrafloetylen (PTFE), floetylenpropylen (PEP), polyvinyliden florua (PVDF), polyvinylaxetat, polystyren, các polyamit, polyuretan, polybutadien, polyisopren, polyetylen clo hóa, polyvinyl clorua, các copolyme vinyl clorua với vinyl axetat, poly(metacrylat), polymetyl (met)acrylat, poly(vinyliden) clorua, poly(vinyliden) etylen, poly(vinyliden) propylen, polyetylen terephtalat, etylen vinylaxetat, polyhydroxy alkoanat poly(axit lactic), poly(axit glycolic), poly(alkyl 2-xyanoacrylat), các polyanhydrit, các polyorthoeste, copolyme etylen/vinyl rượu, terpolyme của rượu etylen/vinyl axetat/vinyl; copolyme etylen / vinyloxyethanol, các polyme ưa nước như các hydrogel ưa nước của các este của các axit acrylic và metacrylic, collagen được biến tính, rượu polyvinyl liên kết ngang, polyvinyl axetat thủy phân không hoàn toàn liên kết ngang, các chất đàn hồi silicon, đặc biệt là các polydimetyl siloxan loại dùng trong y tế, các polyvinylmetylsiloxan, các polysiloxan hữu cơ khác, polysiloxan, cao su neopren, cao su butyl, các cao su epichlorohydrin, các polysiloxan hữu cơ có nhóm hydroxyl cuối mạch thuộc loại lưu hóa ở nhiệt độ trong phòng mà hóa cứng thành các chất đàn hồi ở nhiệt độ trong phòng sau khi bổ sung các tác nhân tạo liên kết ngang với sự có mặt của các chất xúc tác đóng rắn, các chế phẩm dimethylpolysiloxan hai thành phần mà được xúc tác platin ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các nhiệt độ cao và có khả năng liên kết ngang bổ sung cũng như các hỗn hợp của chúng đã được bộc lộ là các vật liệu vòng thích hợp.

WO 2011/039418 (Bayer Schering Pharma Oy) bộc lộ các vòng có hình dạng vòng kín được làm bằng chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo. Một lượng lớn các polyme trên cơ sở polyuretan được bộc lộ trong đơn sáng chế này. Các polyme này có thể thu được từ rượu đa chức polycacbonat hoặc hỗn hợp của rượu đa chức polycacbonat và polyete và/hoặc rượu đa chức polyeste, 1,6-hexametylen diisoxyanat và tùy ý các diisoxyanat (vòng) béo bổ sung và ít nhất một chất phát triển mạch hai chức. Hỗn hợp của oligome mạch thẳng, được điều chế từ 1,6-hexandiol và ϵ -caprolacton, và các hydroquinon bis(2-hydroxyetyl)-ete được bộc lộ làm các chất phát triển mạch. Các chất

phát triển mạch được ưu tiên là diol béo mạch dài, như 1,10-decandiol hoặc 1,12-dodecandiol.

Cần lưu ý rằng không chỉ việc chọn lựa chất phát triển mạch làm ảnh hưởng đến các tính chất vật liệu mà đặc biệt là lượng/tỷ lệ của các hợp chất khác nhau được dùng để điều chế polyme TPU (thermoplastic polyurethane). Do đó, đã bắt ngờ phát hiện ra rằng tỷ lệ của các hợp chất khác nhau là yếu tố then chốt để nhận được vật liệu không có sự thay đổi các tính chất vật liệu của nó khi được sử dụng in-vivo.

Một khoảng rộng các polyme được bộc lộ trong ứng dụng (WO 2011/039418) là thích hợp cho các vòng có hình dạng vòng kín. Tuy nhiên, như được mô tả chi tiết hơn dưới đây, chỉ có chọn lựa nhỏ trong số các polyme này là thích hợp cho các vòng chữ T. Do vậy, nhìn chung các vòng có hình dạng vòng kín thể hiện độ cứng cao hơn do cấu trúc khép kín của chúng so với cấu trúc dạng mở trong các vòng chữ T. Do đó, độ cứng là ít quan trọng hơn trong các vòng có hình dạng vòng kín.

Ngoài các polyme kể trên, các polyme có khả năng phân hủy sinh học cũng đã được đề xuất trong các tài liệu trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, trong EP 0873751 (Takeda Chemical Industries). Đơn sáng chế này bộc lộ IUD có khả năng phân hủy sinh học, trong đó tác nhân hoạt tính được phân tán trong polyme có khả năng phân hủy sinh học mà được đúc thành hình dạng vòng kín xác định trước. IUD này không chứa vòng riêng và các cấu trúc có bộ phận chứa.

Tuy nhiên, các polyme có khả năng phân hủy sinh học có thể được sử dụng chỉ cho phương tiện hỗ trợ hiện thời và do đó được sử dụng cho các chỉ định điều trị hơn là cho việc tránh thai.

Các vòng trên cơ sở kim loại cũng đã biết, ví dụ, như được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế có số công bố WO 2010/082197 nêu trên, đơn này bộc lộ dây bằng hợp kim nickel-titan có khả năng nhớ dạng làm vật liệu vòng.

Hiện nay, vật liệu vòng chữ T phổ biến nhất là polyetylen (PE) do vật liệu này có sự hài hòa tốt giữa tất cả các thông số liên quan (độ bền uốn; độ cứng; hiệu quả về khả năng nhớ dạng/sự hồi phục; lực kéo đứt) và về cơ bản là duy trì được các tính chất này trong môi trường in-vivo (độ ẩm và ở nhiệt độ cơ thể) trong suốt thời kỳ mang vòng. Do vậy, không bất ngờ khi các sản phẩm hiện có trên thị trường Mirena® và Jaydess® sử dụng các vòng trên cơ sở polyetylen. Thông thường, bari-sulfat được bổ sung vào polyme này để tăng cường sự thấy được nhờ tia X.

Tuy nhiên, vì các vật liệu được sử dụng đã biết (bao gồm cả PE) có độ bền và nhược điểm của chúng, việc tìm kiếm một polyme tối ưu vẫn đang tiếp diễn và là vấn đề chưa giải quyết được.

Đơn sáng chế quốc tế của Bayer Schering Pharma Oy có số công bố WO2011/039418 (A1) bộc lộ các hệ trong tử cung bao gồm vòng đàn hồi liên tục, mềm dẻo chứa chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo (TPU) và bộ phận chứa có chất hoạt tính được nối với vòng này. Các chất đàn hồi TPU được bộc lộ thể hiện các tính chất tương tự như Polyetylen (PE) được sử dụng thông dụng nhưng mềm dẻo (mềm) hơn gấp đôi so với PE. Cụ thể là, chúng thể hiện độ bền kéo cao hơn nhiều (ít bị gãy/đứt hơn trong khi sử dụng) khi chúng có thể được chứng tỏ qua các thử nghiệm so sánh khác nhau.

Ngoài ra, đối với ảnh hưởng của nhiệt độ và độ ẩm, TPU có ưu điểm vì nó có thể thể hiện được trong các so sánh của chúng tôi (xem Fig. 3/8). Trong thử nghiệm này, để cho vật liệu ở các điều kiện cơ thể +37°C / ẩm ướt được bắt chước bằng cách nhúng các mẫu này vào dung dịch sinh lý Ringer trong 7 và 21 ngày và sau đó xác định ngay mô đun đàn hồi bằng phép phân tích cơ học – động lực học (Dynamic-Mechanical-Analysis - DMA).

Các polyuretan nhiệt dẻo và các chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo hữu ích cũng được bộc lộ trong WO 2009/122016 (Bayer Schering Pharma Oy application). Các vật liệu này là sẵn có trên thị trường và bao gồm các copolyme polyuretan, như các copolyme khối và copolyme ngẫu nhiên trên cơ sở polyete, trên cơ sở polyeste, trên cơ

sở polycarbonat, trên cơ sở hợp chất béo, trên cơ sở hợp chất thơm và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các polyme này là đã biết với các tên thương mại Carbothane®, Tecoflex®, Tecothane®, Tecophilic®, Tecoplast®, Pellethane®, Chronothane® và Chronoflex®.

Tóm lại, TPU dường như là thay thế tốt cho PE. Tuy nhiên, như nêu trên đây, chỉ có chọn lựa loại vật liệu trong số nhiều loại vật liệu TPU đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này mà có thể được sử dụng để sản xuất các vòng chữ T. Do vậy, đa số các TPU được bộc lộ trong WO2011/039418 A1 không may lại bị thay đổi các tính chất cơ học của chúng dưới các điều kiện *in-vivo*; cụ thể là nhiệt độ ảnh hưởng đến độ cứng là đáng kể. Do vậy, sự mềm hóa xảy ra *in vivo* ở các nhiệt độ xung quanh 37°C và trong môi trường ướt của tử cung.

Điều này là ít quan trọng hơn đối với các vòng được bộc lộ và yêu cầu bảo hộ trong đơn sáng chế quốc tế nêu trên, vì các vòng này có hình dạng vòng kín liên tục, các vòng này có độ ổn định nhất định tương ứng với độ cứng do thiết kế vòng kín của chúng. Tuy nhiên, với thiết kế chữ T mở của vòng, các polyuretan nhiệt dẻo đã biết là kém phù hợp hơn, vì độ cứng vật liệu là không đủ ở nhiệt độ cơ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, một mục tiêu của sáng chế là chọn lựa các TPU có độ bền uốn và độ cứng cải tiến, cụ thể là sau khi tiếp xúc với nhiệt độ và độ ẩm như các điều kiện *in-vivo* hiện tại.

Một mục tiêu cụ thể của sáng chế là tìm ra TPU mà không bị ảnh hưởng hoặc chỉ bị ảnh hưởng nhỏ về nhiệt độ đối với độ cứng vật liệu và do vậy, tốt hơn PE.

Mục tiêu khác của sáng chế là các vật liệu TPU này để sản xuất các vòng chữ T.

Mục tiêu khác của sáng chế là các vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung được làm bằng TPU này.

Ngoài ra, các TPU thích hợp cần thể hiện độ bền với thủy phân cao, cụ thể là dưới các điều kiện in-vivo. Chúng không nên có các oligome trên bề mặt của polyme này. Ảnh hưởng này quan sát được nếu các các rượu hai chức mạch ngắn, như 1,4-butandiol, được sử dụng, vì các rược hai chức này có thể phản ứng với hexametylendiisoxyanat để tạo thành các uretan dạng vòng kín mà có thể di chuyển đến bề mặt của vật liệu polyme.

Ngoài ra, nên tránh sử dụng các TPU trên cơ sở các diisoxyanat thơm, vì TPU trên cơ sở diisoxyanat thơm này có thể phân hủy một phần khi có độ ẩm thành các diamin thơm, các diamin thơm được biết là độc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1/8 / (Bảng 1) thể hiện các tính chất cơ học của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ 1 đến 10 theo sáng chế.

Fig. 2/8 (Bảng 2) thể hiện các tính chất cơ học ở nhiệt độ trong phòng của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ so sánh 2 và 3 theo WO2011/039418.

Fig. 3/8 so sánh độ cứng vật liệu⁵ của các vật liệu vòng khác nhau ở 38°C với sự phụ thuộc vào việc tiếp xúc với độ ẩm (0 ngày, so với 7 và 21 ngày tiếp xúc với ẩm).

Fig. 4/8 so sánh “hiệu quả về khả năng nhớ dạng”, lực mở và “lực kéo đứt” của các vật liệu khác nhau.

Fig. 5/8 so sánh “hiệu quả về khả năng nhớ dạng”, độ bền uốn và “lực kéo đứt” của PE so với các TPU theo sáng chế (các ví dụ 8 và 9).

Fig. 6/8 thể hiện ảnh hưởng của nhiệt độ lên mô đun đàn hồi của vật liệu.

⁵ Độ cứng là thông số tương ứng với độ mềm dẻo. Nếu vật liệu không mềm dẻo thì vật liệu đó cứng và ngược lại.

Fig. 7/8 và Fig. 8/8 thể hiện các kết quả của thử nghiệm ổn định sinh học theo phương pháp ISO 10993 phần 13. Các tính chất vật lý [tức là, độ nhớt của dung dịch (Fig. 7/8), và các tính chất cơ học (Fig. 8/8)] là hàm của thời gian trong 12 tháng ở điều kiện oxy hóa (dung dịch 3% H₂O₂-nước) và ở nhiệt độ cơ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thử nghiệm cơ học đối với các vòng/các vật liệu

Các tính chất cơ học của các hệ trong tử cung, và đặc biệt là của vòng, phải bảo đảm có tính tương hợp với tử cung tối ưu và tính chấp nhận được với người dùng. Nếu độ cứng và độ bền cơ học quá thấp, hệ này có thể bị tuột khỏi tử cung hoặc có xu hướng bị gãy. Nếu độ cứng và độ bền cơ học quá cao, tính không mềm dẻo của thiết bị này có thể gây ra sự kích thích hoặc loét mô tử cung. Do đó, các đặc tính cơ học (lực kéo đứt, độ cứng/độ bền uốn và khả năng nhớ dạng/sự hồi phục của vật liệu) được đánh giá bằng cách sử dụng các phương pháp nén chuẩn, như được mô tả trong các tài liệu trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thông số vật lý này có thể được xem là các thông số đại diện cho sự tuột, cảm giác thoải mái khi mang vòng và sự thoải mái/đau trong khi đưa vòng vào và tháo thiết bị này ra, khả năng và tốc độ của vòng chữ T trở lại hình dạng ban đầu của nó sau khi được giải phóng khỏi ống chèn và việc làm giảm nguy cơ vỡ/đứt trong khi sử dụng.

Khả năng nhớ dạng được xác định đối với biểu hiện về khả năng hồi phục của vòng về hình dạng của nó sau khi nén mạnh.

Độ cứng/độ bền uốn được thử nghiệm đối với biểu hiện về tính chất chống lại biến dạng vừa phải hoặc thấp trong khoảng thời gian ngắn của vòng. Do vậy, độ bền uốn có thể tương quan với cảm giác thoải mái khi mang vòng và sự thoải mái khi sử dụng/tháo vòng. Độ bền uốn liên quan đến hình dạng của vòng ngoài sự liên quan đến nguy cơ tuột vòng.

Lực kéo đứt/độ bền kéo đi cùng với nguy cơ vỡ/đứt khi thiết bị này đang được sử dụng.

Các tên gọi sau đây được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế. Các thông số in-vitro tương ứng có tương quan với hiệu quả lâm sàng.

Các định nghĩa:

Thông số vật lý	Mẫu thử nghiệm	Tính liên quan về lâm sàng
Độ bền uốn/Độ cứng	Mô đun uốn	Sự tuột, cảm giác thoải mái khi mang vòng và đau khi tháo vòng chữ T khỏi tử cung
Hiệu quả về khả năng nhớ dạng	Vòng được làm biến dạng mạnh trong 5 phút, nó được giải phóng và để cho hồi phục trong 1 phút, vị trí chưa hồi phục được xác định theo độ.	Sự tuột và thời gian chèn (vòng này trở lại hình dạng ban đầu của nó nhanh như thế nào sau khi giải phóng khỏi ống chèn)
Độ bền kéo / Lực kéo đứt	Lực cần thiết để đạt được độ giãn dài (mức độ kéo dài) 100% / tải trọng nạp tối đa của vòng	Vỡ/đứt vòng trong khi mang vòng

Mô tả các mẫu thử nghiệm:

Các mẫu thử nghiệm để xác định các tính chất cơ học của TPU

Các mẫu thử nghiệm vật liệu sau đây đã được sử dụng để đo các tính chất cơ học của các vật liệu TPU theo các ví dụ 1 đến 10 (xem Fig. 1/8, bảng 1):

- Tốc độ thể tích nóng chảy (Melt Volume Rate - MVR): Theo DIN ISO 1133
- Độ cứng: Theo DIN 53505
- Thử nghiệm kéo ở các mức kéo 10%-, 20%-, 50%-, 100%- và 300%, độ bền kéo và độ giãn dài khi đứt: Theo DIN 53504
- Mô đun uốn đàn hồi: Theo DIN ISO 178
- Tính ổn định sinh học của các vật liệu được nghiên cứu/kiểm tra theo phương pháp ISO 10993 phần 13.

Các mẫu thử nghiệm để xác định các tính chất cơ học của các vòng chữ T

Các mẫu thử nghiệm sau đây đã được sử dụng để đo các tính chất cơ học của các vòng chữ T được sản xuất từ vật liệu TPU theo các ví dụ 1 đến 10:

- Độ bền uốn / độ cứng của vòng chữ T

đã được đo bằng mẫu thử nghiệm trên cơ sở các nguyên tắc chung của thử nghiệm mô đun uốn, mà đã được điều chỉnh theo thiết kế của các vòng có hình dạng chữ T.

Trong mẫu thử nghiệm của chúng tôi, các cánh tay nằm ngang của thân chữ T đã được uốn cho đến khi thu được trọng lượng 50 g, việc di chuyển yêu cầu để nhận được lực 50 g được ghi lại là là độ bền uốn [mm/50 g]. Vòng này cứng hơn khi ít hơn các cánh tay di chuyển để nhận được trọng lượng giới hạn.

- Lực kéo đứt/Độ bền kéo

của các vòng đã được đo theo phương pháp tương tự phương pháp được thiết lập cho IUD bằng đồng (ISO 7439) bằng cách kéo căng vòng này cho đến khi nó đứt. Lực tối đa được biểu thị là N.

- Hiệu quả về khả năng nhớ dạng

Hiệu quả về khả năng nhớ dạng đã được thử nghiệm tương tự với thử nghiệm được thiết lập cho các IUD bằng đồng (ISO 7439).

Dù người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết nhưng cần lưu ý rằng các thông số thử nghiệm được đo đối với các vòng có hình dạng chữ T không chỉ phụ thuộc vào các tính chất vật liệu mà còn phụ thuộc vào hình dạng của mẫu.

Do vậy, khi so sánh “các thông số vòng” (như được thể hiện trên Fig. 5/8) cần bảo đảm rằng so sánh các vòng có hình dạng giống nhau. Thậm chí nếu các giá trị tuyệt đối cũng có thể khác nhau phụ thuộc vào hình dạng của vòng, các giá trị tương đối có thể so sánh được và có thể được sử dụng để đánh giá tính thích hợp của vật liệu cho dự định sử dụng của nó trong các vòng chữ T.

- Lực mở

mô tả năng lượng/khả năng mở của vòng khi bị làm biến dạng mạnh trong thời gian nhất định. Lực kéo giãn được xác định và đặc biệt là phụ thuộc vào vật liệu, ngoài ra cũng phụ thuộc vào thiết kế của vòng.

Fig. 1/8 / (Bảng 1) thể hiện các tính chất cơ học của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ từ 1 đến 10 theo sáng chế. Ngoại trừ các dữ liệu MRV, tất cả các dữ liệu đã được đo ở nhiệt độ trong phòng [RT]. Các giá trị MRV đã được đo ở 200 °C.

Tất cả các vật liệu TPU như được mô tả trong sáng chế (các ví dụ 1-7) có mô đun uốn đàn hồi >90 MPa). Các ví dụ 8-10 (TPU được trộn với 20% BaSO₄ có mô đun uốn đàn hồi >102 MPa).

Chất độn vô cơ BaSO₄ được bổ sung để tăng cường sự thấy được nhờ tia X nhưng cũng được biết là để làm tăng độ cứng của vật liệu polyme.

Ví dụ 8 chứa bari sulfat là trên cơ sở TPU được điều chế theo ví dụ 3) và Ví dụ 9 chứa bari sulfat), trên cơ sở TPU của ví dụ 4.

Như được giải thích trên đây, giá trị mô đun uốn đàn hồi có thể xem như đặc tính cụ thể (thông số đại diện) cho độ cứng/độ bền uốn của vòng. Theo sáng chế, các vật liệu TPU có giá trị mô đun uốn đàn hồi lớn hơn 90 MPa (N/mm²) ở nhiệt độ trong phòng là thích hợp cho các vòng chữ T, qua đó giá trị này đề cập đến TPU cơ bản (tinh khiết) không có BaSO₄ làm chất phụ gia.

Các TPU thích hợp cho các vòng chữ T được hóa hợp với $\geq 20\%$ bari sulfat giá trị mô đun uốn đàn hồi nên lớn hơn 102 MPa ở nhiệt độ trong phòng.

Fig. 2/8 (Bảng 2) thể hiện các tính chất cơ học ở nhiệt độ trong phòng của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ so sánh 2 và 3 theo WO2011/039418.

Đối với TPU không pha trộn như được điều chế theo ví dụ so sánh 2, giá trị thấp hơn 90 MPa, cụ thể là đã đo được giá trị 88 MPa.

Ví dụ so sánh 3 của WO2011/039418 đề cập đến hỗn hợp của TPU với (20%) BaSO₄. Đã đo được giá trị 100 MPa với so sánh này.

Cần lưu ý rằng TPU không pha trộn, như được sử dụng trong ví dụ so sánh 3, như được điều chế theo mô tả trong ví dụ 1 của WO2011/039418. Đối với ví dụ này (ví dụ 1) đã đo được giá trị 66 MPa.

Fig. 3/8 so sánh độ cứng vật liệu⁶ của các vật liệu vòng khác nhau ở 38°C với sự phụ thuộc vào việc tiếp xúc với độ ẩm (0 ngày, so với 7 và 21 ngày tiếp xúc với ẩm). Cần lưu ý rằng “khô” trong ngữ cảnh của sáng chế và như được sử dụng trong Fig. 3/8 có nghĩa là vật liệu TPU sau khi tiếp xúc với không khí. Vật liệu này chứa ~ 1% nước.

Trong thử nghiệm so sánh này, các vòng TPU theo sáng chế (TPU1 và TPU2), vòng TPU như được bộc lộ trong WO2011/039418, các vòng Carbothane® và Polyetylen/BaSO₄ đã được so sánh về độ cứng/độ bền uốn. Cần lưu ý rằng tất cả các vật liệu thử nghiệm đã được hóa hợp với ~20% BaSO₄.

Đường cong “ngôi sao” màu xanh da trời nhạt đề cập đến vật liệu PE/BaSO₄, đường cong “kim cương” màu xanh da trời (được đặt tên là “TPU cũ” đề cập đến TPU như được mô tả trong WO2011/039418 (tương tự với ví dụ 3) và đường cong “hình vuông” màu đỏ (được đặt tên là TPU bị tuột) đề cập đến Carbothane® béo chứa 20% BaSO₄ (Carbothane PC-3595A-BA20).

Đường cong “hình tam giác” màu xanh lá cây (được đặt tên là TPU1) và đường cong “chữ thập” màu tím (được đặt tên là TPU2) đề cập đến các TPU mới theo sáng chế [TPU1 = ví dụ 8; TPU2 = ví dụ 9).

Như dữ liệu thể hiện, TPU nhìn chung tương đối không nhạy với độ ẩm so với PE.

Tuy nhiên, mặc dù ảnh hưởng của độ ẩm đối với các vật liệu TPU là không đáng kể TPU cũ cũng như Carbothane® thể hiện độ cứng trong các điều kiện in-vivo mà độ cứng này là quá thấp để sử dụng trong các vòng chữ T.

⁶ Độ cứng là thông số tương ứng với độ mềm dẻo. Nếu vật liệu không mềm dẻo thì vật liệu đó cứng và ngược lại.

Ngược lại, các TPU mới theo sáng chế (các ví dụ 8 và 9) thể hiện mô đun đàn hồi 98 MPa ở +38°C trong môi trường ướt giá trị này tăng 48% so với TPU được bộc lộ trong WO2011/039418 và tăng 100% so với Carbothane® PC-3595A-BA20.

Fig. 4/8 so sánh “hiệu quả về khả năng nhớ dạng”, lực mở và “lực kéo đứt” của các vật liệu khác nhau. Thanh “chấm” là các giá trị cho polyetylen, thanh “thích thú” thể hiện cho Carbothane®. Thanh “trắng” và “đen” thể hiện các dữ liệu cho các TPU theo sáng chế (các ví dụ 8 và 9).

Các lực kéo đứt đối với các TPU, cụ thể là đối với Carbothane® cho thấy các giá trị tăng lên (23) so với PE (14).

Cũng vậy, hiệu quả về khả năng nhớ dạng của các vật liệu TPU là tương tự hoặc thậm chí tốt hơn so với PE (5,8).

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng với thử nghiệm so sánh này, các vòng kín có hình dạng hình ngũ giác đã được nghiên cứu, do vậy, các dữ liệu được đo đối với hiệu quả về khả năng nhớ dạng chỉ có tính chất thăm dò và không được chuyển trực tiếp sang cho các vòng chữ T như các kết quả trên Fig. 5/8 thể hiện.

Hiệu quả về khả năng nhớ dạng phản ánh khả năng của vòng trở lại hình dạng ban đầu của nó sau khi vòng này được giải phóng khỏi ống chèn.

Lực mở của các TPU theo sáng chế được so sánh lần lượt với PE / BaSO₄ Carbothane®. Đó là lực mà tại đó vòng này cố gắng tự mở ra trở lại hình dạng ban đầu của nó khi bị làm biến dạng mạnh thành khe (ống chèn/cổ tử cung). Do đó, lực mở là thông số quan trọng.

Nói cách khác, nếu vòng này có khả năng nhớ dạng tốt, tác dụng của nó sẽ bị mất đi nếu vòng này không có lực mở để "tận dụng" khả năng nhớ dạng tốt trong buồng tử cung.

Thông số này (lực mở) là sự liên quan về lâm sàng khi lực này tác động lên thành cổ tử cung khi hệ trong tử cung được tháo ra khỏi tử cung qua thành cổ tử cung ở cuối thời gian mang vòng. Các lực thấp đi cùng với phải chịu đau ít nhưng cũng có nguy cơ tuột cao hơn trong thời gian mang vòng của IUS.

Lực mở và khả năng nhớ dạng đã được đo cho các vòng có hình dạng hình ngũ giác, do vậy, các giá trị tuyệt đối không thể được chuyển trực tiếp cho các vòng chữ T. Tuy nhiên, tỷ lệ giữa các giá trị của các vật liệu khác nhau sẽ hầu như giữ không đổi, do vậy, mặc dù với các vòng chữ T các lực mở thấp hơn và khả năng nhớ dạng tương tự so với PE có thể được thấy trước.

Lực mở tương đối cao là cần thiết đối với PE (0,52 N) (thanh “chấm” trên Fig. 4/8), điều này có thể gây đau khi tháo IUS.

Carbothane® (thanh “thích thú”) thể hiện giá trị chỉ 0,1 N, giá trị này thể hiện sự thuận lợi nếu IUS được tháo ra nhưng quá thấp để đảm bảo rằng IUS được cố định thích hợp trong tử cung. Do vậy, các tốc độ tuột cao có thể mong đợi với vật liệu này.

Các vật liệu theo sáng chế thể hiện các giá trị 0,3 N (lần lượt là thanh “trắng”; ví dụ 8) 0,26 N (thanh “đen”; ví dụ 9), là sự hài hòa tốt giữa sự thoải mái khi tháo vòng và tránh được tuột.

Hiệu quả về khả năng nhớ dạng đối với các TPU mới theo sáng chế là thấp hơn so với PE nhưng vẫn nằm trong khoảng chấp nhận được.

Fig. 5/8 so sánh “hiệu quả về khả năng nhớ dạng”, độ bền uốn và “lực kéo đứt” của PE so với các TPU theo sáng chế (các ví dụ 8 và 9). Các nghiên cứu này đã được thực hiện với các vòng chữ T. Các kết quả về cơ bản là phù hợp với các kết quả như được thể hiện trên Fig. 4/8 được đo cho các vòng có thiết kế hình dạng hình ngũ giác đóng kín. Tất cả các vật liệu TPU thể hiện các giá trị cải tiến về độ bền uốn và lực kéo đứt so với PE như được sử dụng trong các sản phẩm trên thị trường Mirena® và Jaydess®. Hiệu quả về khả năng nhớ dạng của các TPU là kém hơn một chút so với

Polyetylen (PE). Tuy nhiên, vì hiệu quả về khả năng nhớ dạng có tính liên quan về lâm sàng ít hơn so với độ bền uốn hoặc lực mở, nhược điểm không quan trọng này là không đáng kể.

Fig. 6/8 thể hiện ảnh hưởng của nhiệt độ lên mô đun đàn hồi của vật liệu. Độ bền uốn/độ cứng ở nhiệt độ trong phòng (26°C) và nhiệt độ cơ thể (38°C) đã được nghiên cứu. Qua đó, ảnh hưởng của nhiệt độ là đáng kể, khi nhìn vào PE và Carbothane®, ảnh hưởng ở mức có thể bỏ qua quan sát được đối với các vật liệu TPU mới theo sáng chế. Mặc dù độ cứng thấp hơn so với PE, nó vẫn ở trong khoảng cho phép vật liệu này thích hợp với các vòng chữ T. Độ cứng thấp hơn của TPU theo sáng chế dẫn đến cảm giác thoải mái hơn khi mang vòng và ít đau khi tháo IUS.

Fig. 7/8 và Fig. 8/8 thể hiện các kết quả của thử nghiệm ổn định sinh học theo phương pháp ISO 10993 phần 13. Các tính chất vật lý [tức là, độ nhớt của dung dịch (Fig. 7/8), và các tính chất cơ học (Fig. 8/8)] là hàm của thời gian trong 12 tháng ở điều kiện oxy hóa (dung dịch 3% H₂O₂-nước) và ở nhiệt độ cơ thể. Điều kiện khắc nghiệt này thể hiện rằng các vật liệu mới là thích hợp về mặt sinh học.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau để minh họa sáng chế.

Các ký hiệu viết tắt (được sử dụng trong các ví dụ):

Các rượu hai chức polycacbonat

- DE C 2201: Desmophen® C 2201; rượu hai chức polycacbonat trên cơ sở 1,6-hexandiol với số hydroxyl 56 mg KOH/g; sản phẩm của Bayer MaterialScience AG
- DE C XP 2613: Desmophen® C XP 2613; rượu hai chức polycacbonat trên cơ sở 1,4-butandiol và 1,6-hexandiol với số hydroxyl 56 mg KOH/g; sản phẩm của Bayer MaterialScience AG

Isoxyanat

- HDI: 1,6 Hexametylen diisoxyanat

Chất phát triển mạch

- HDO: 1,6-Hexandiol
- DDO: 1,12-Dodecandiol

Chất chống oxy hóa

- Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat) (tên thương mại Irganox[®] 1010; chất chống oxy hóa từ BASF SE)
- 2',3-bis[[3-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propionyl]] propionohydrazit (tên thương mại: Irganox[®] MD 1024; chất khử hoạt hóa kim loại và chất chống oxy hóa phenol quan trọng từ BASF SE)

Các chất xúc tác

- K-KAT[®] 348: chất xúc tác bismut từ King Industries Inc.
- TIPT: Tetraisopropyltitanat

Chất phụ gia

- Licowax[®] E: tác nhân trợ tháo khuôn từ Clariant GmbH

Chất độn vô cơ

- BaSO₄: Bari sulfat

Các chất ngắt mạch (tùy ý)

- 1-Hexanol, 1-Octanol hoặc 1-Decanol

Ví dụ 1

Hỗn hợp của 1001,79 g DE C 2201, 254,19 g HDO, 5,11 g Irganox 1010 và 1,00 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 110 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 441,86 g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt.

Ví dụ 2

Hỗn hợp của 1001,79 g DE C 2201, 271,93 g HDO, 5,24 g Irganox 1010 và 1,00 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 110 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 466,87 g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt.

Ví dụ 3

Hỗn hợp của 1001,79 g DE C 2201, 303,79 g DDO, 4,94 g Irganox 1010 và 0,70 g TIPT được gia nhiệt đến 125 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 336,00 g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt. Vật liệu này được sử dụng làm vật liệu cơ bản ở ví dụ 8.

Ví dụ 4

Hỗn hợp của 1056,50 g DE C XP 2613, 354,42 g DDO, 5,38 g Irganox 1010 và 0,74 g TIPT được gia nhiệt đến 125 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 378,0 g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp

này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt. Vật liệu này được sử dụng làm vật liệu cơ bản ở ví dụ 9.

Ví dụ 5

Hỗn hợp của 1001,79 g DE C 2201, 435,43 g DDO, 5,66 g Irganox 1010 và 1,00 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 125 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 442,97g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt. Vật liệu này được sử dụng làm vật liệu cơ bản ở ví dụ 10.

Ví dụ 6

Hỗn hợp của 1001,79 g DE C 2201, 465,81 g DDO, 5,83 g Irganox 1010 và 1,00 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 125 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 468,05 HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt.

Ví dụ 7

Hỗn hợp của 1001,79 g DE C 2201, 658,21 g DDO, 6,88 g Irganox 1010 và 1,00 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 125 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 625,28 HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt.

Ví dụ 8

426,40 g BaSO₄, 5,81 g Licowax E và 5,81 g Irganox MD 1024 được bổ sung vào 1500 g hạt TPU được điều chế theo ví dụ 3. Hỗn hợp này được đun trong máy đun loại DSE 25/4Z, 360 Nm, có cấu trúc sau:

1. vùng lấy nước lạnh vào có các chi tiết vận chuyển
2. vùng gia nhiệt thứ nhất (210 °C) có vùng ngào thứ nhất
3. vùng gia nhiệt thứ hai (225 °C) có các chi tiết vận chuyển và vùng ngào thứ hai
4. vùng gia nhiệt thứ ba (225 °C) có vùng ngào, các chi tiết vận chuyển và khử khí chân không
5. đầu uôn (220 °C) và khuôn (220 °C), với tốc độ phân phối 4,8 kg/h và tốc độ 30 – 40 vòng/phút.

Sau đó, các sản phẩm đun ra được xử lý tạo hạt bằng máy đun tạo hạt và tạo các tấm đúc phun bằng máy đúc phun.

Ví dụ 9

426,40 g BaSO₄, 5,81 g Licowax E và 5,81 g Irganox MD 1024 được bổ sung vào 1500 g hạt TPU được điều chế theo ví dụ 4. Hỗn hợp này được đun trong máy đun loại DSE 25/4Z, 360 Nm, có cấu trúc sau:

1. vùng lấy nước lạnh vào có các chi tiết vận chuyển
2. vùng gia nhiệt thứ nhất (210 °C) có vùng ngào thứ nhất
3. vùng gia nhiệt thứ hai (225 °C) có các chi tiết vận chuyển và vùng ngào thứ hai

4. vùng gia nhiệt thứ ba (225 °C) có vùng ngào, các chi tiết vận chuyển và khử khí chân không

5. đầu uốn (220 °C) và khuôn (220 °C), với tốc độ phân phối 4,8 kg/h và tốc độ 30 – 40 vòng/phút.

Sau đó, các sản phẩm đùn ra được xử lý tạo hạt bằng máy đùn tạo hạt và tạo các tấm đúc phun bằng máy đúc phun.

Ví dụ 10

426,40 g BaSO₄, 5,81 g Licowax E và 5,81 g Irganox MD 1024 được bổ sung vào 1500 g hạt TPU được điều chế theo ví dụ 5. Hỗn hợp này được đùn trong máy đùn loại DSE 25/4Z, 360 Nm, có cấu trúc sau:

1. vùng lấy nước lạnh vào có các chi tiết vận chuyển
2. vùng gia nhiệt thứ nhất (210 °C) có vùng ngào thứ nhất
3. vùng gia nhiệt thứ hai (225 °C) có các chi tiết vận chuyển và vùng ngào thứ hai
4. vùng gia nhiệt thứ ba (225 °C) có vùng ngào, các chi tiết vận chuyển và khử khí chân không
5. đầu uốn (220 °C) và khuôn (220 °C), với tốc độ phân phối 4,8 kg/h và tốc độ 30 – 40 vòng/phút.

Sau đó, các sản phẩm đùn ra được xử lý tạo hạt bằng máy đùn tạo hạt và tạo các tấm đúc phun bằng máy đúc phun.

Các tính chất cơ học của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ 1 đến 10 được biểu diễn trên FIG. 1/8.

Các ví dụ so sánh như được bộc lộ trong WO2011/039418

Ví dụ so sánh 1

Hỗn hợp của 722,3 g DE C2201, 222,0 g HQEE, 174 g Cap-HDO, 4,5 g Irganox 1010 và 0,7 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 110 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 376,4 g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt. Vật liệu này được sử dụng làm vật liệu cơ bản ở ví dụ so sánh 3.

Ví dụ so sánh 2

Hỗn hợp của 954,6 g DE C2201, 249,8 g DDO, 4,5 g Irganox 1010 và 1,0 g K-Kat 348 được gia nhiệt đến 125 °C, trong khi khuấy bằng máy khuấy mái chèo ở tốc độ 500 vòng/phút (rpm). Tiếp đó, 290,1 g HDI được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy cho đến khi nhận được mức tăng độ nhớt đến mức tối đa có thể, và tiếp đến TPU được rót ra. Vật liệu này được xử lý nhiệt cuối trong 30 phút ở 80 °C và sau đó, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tạo hạt.

Ví dụ so sánh 3

385 g BaSO₄, 5,25 g Licowax E và 5, 25 g Irganox MD 1024 được bổ sung vào 1355 hạt TPU được điều chế theo ví dụ 1. Hỗn hợp này được đun trong máy đun loại DSE 25/4Z, 360 Nm, có cấu trúc sau:

1. vùng lấy nước lạnh vào có các chi tiết vận chuyển
2. vùng gia nhiệt thứ nhất (210 °C) có vùng ngào thứ nhất
3. vùng gia nhiệt thứ hai (225 °C) có các chi tiết vận chuyển và vùng ngào thứ hai
4. vùng gia nhiệt thứ ba (225 °C) có vùng ngào, các chi tiết vận chuyển và khử khí chân không

5. đầu uốn (220 °C) và khuôn (220 °C), với tốc độ phân phối 4,8 kg/h và tốc độ 30 – 40 vòng/phút.

Sau đó, các sản phẩm đùn ra được xử lý tạo hạt bằng máy đùn tạo hạt và tạo các tấm đúc phun bằng máy đúc phun.

Các tính chất cơ học của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ so sánh 2 và 3 được biểu diễn trên Fig. 2/8 (Bảng 2).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo, trong đó chất đàn hồi này được làm từ:

a) 1,6-hexametylen diisoxyanat với hàm lượng nằm trong khoảng từ 19,5 đến 21,5 % trọng lượng,

b) rượu hai chức polycarbonat trên cơ sở 1,6-hexan diol có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 1900 đến 2100 g/mol với hàm lượng nằm trong khoảng từ 60,0 đến 62,0 % trọng lượng,

c) 1,12-dodecandiol với hàm lượng nằm trong khoảng từ 16,5 đến 18,5 % trọng lượng,

với sự có mặt của:

e) chất xúc tác TIPT,

với sự bổ sung:

f) BaSO₄ với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 35 % trọng lượng, tính trên trọng lượng của polyuretan nhiệt dẻo được làm từ các thành phần từ a) đến c),

g) pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat),

h) tùy ý, các chất phụ gia và/hoặc các chất bổ trợ khác.

2. Chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo, trong đó chất đàn hồi này được làm từ:

a) 1,6-hexametylen diisoxyanat với hàm lượng nằm trong khoảng từ 19 đến 21 % trọng lượng,

b) rượu hai chức polycarbonat trên cơ sở hỗn hợp của 1,4-butan diol và 1,6-hexan diol có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 1900 đến 2100 g/mol với hàm lượng nằm trong khoảng từ 58 đến 60 % trọng lượng,

c) 1,12-dodecandiol với hàm lượng nằm trong khoảng từ 18,8 đến 20,8 % trọng lượng,

với sự có mặt của:

e) các chất xúc tác TIPT,

với sự bổ sung:

f) BaSO₄ với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 35 % trọng lượng, tính trên trọng lượng của polyuretan nhiệt dẻo được làm từ các thành phần từ a) đến d),

g) pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat),

h) tùy ý, các chất phụ gia và/hoặc các chất bổ trợ khác.

3. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung, trong đó vòng này được làm từ chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 1.
4. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung theo điểm 3, trong đó vòng chữ T này chứa các phần khóa trên thân thẳng đứng để giữ nang với hợp chất hoạt tính.
5. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung theo điểm 3, trong đó vòng chữ T này chứa vòng kim loại để tăng cường sự thấy được nhờ nhờ sóng siêu âm.
6. Phương pháp sản xuất vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung, phương pháp này bao gồm bước tạo ra vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung bằng chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 1.
7. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung, trong đó vòng này được làm từ chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 2.
8. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung theo điểm 7, trong đó vòng chữ T này chứa các phần khóa trên thân thẳng đứng để giữ nang với hợp chất hoạt tính.

9. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung theo điểm 7, trong đó vòng chữ T này chứa vòng kim loại để tăng cường sự thấy được nhờ nhờ sóng siêu âm.
10. Phương pháp sản xuất vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung, phương pháp này bao gồm bước tạo ra vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung bằng chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 2.
11. Chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo, trong đó chất đàn hồi này được làm từ:
 - a) 336,00 g 1,6-hexametylen diisoxyanat,
 - b) 1001,79 g DE C 2201,
 - c) 4,94 g 1,12-dodecandiol,
 với sự có mặt của:
 - e) 0,7g chất xúc tác TIPT và 4,94 g pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat),
 với sự bổ sung:
 - f) 426,4 g BaSO₄,
 - g) 5,81 g 2',3-bis[[3-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propionyl]]-propionohydrazit, và
 - h) 5,81 g Licowax E®.
12. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung, trong đó vòng này được làm từ chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 11.
13. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tử cung theo điểm 12, trong đó vòng chữ T này chứa các phần khóa trên thân thẳng đứng để giữ nang với hợp chất hoạt tính.

14. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung theo điểm 12, trong đó vòng chữ T này chứa vòng kim loại để tăng cường sự thấy được nhờ nhờ sóng siêu âm.
15. Phương pháp sản xuất vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung, phương pháp này bao gồm bước tạo ra vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung bằng chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 11.
16. Chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo, trong đó chất đàn hồi này được làm từ:
- a) 378,0 g 1,6-hexametylen diisoxyanat,
 - b) 1056,50 g DE C XP 2613,
 - c) 354,42 g 1,12-dodecandiol,
- với sự có mặt của:
- e) 0,74g chất xúc tác TIPT và 5,38 g pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat),
- với sự bổ sung:
- f) 426,4 g BaSO₄,
 - g) 5,81 g 2',3-bis[[3-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propionyl]] propionohydrazit, và
 - h) 5,81 g Licowax E®.
17. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung, trong đó vòng này được làm từ chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 16.
18. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung theo điểm 17, trong đó vòng chữ T này chứa các phần khóa trên thân thẳng đứng để giữ nang với hợp chất hoạt tính.

19. Vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung theo điểm 17, trong đó vòng chữ T này chứa vòng kim loại để tăng cường sự thấy được nhờ nhờ sóng siêu âm.
20. Phương pháp sản xuất vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung, phương pháp này bao gồm bước tạo ra vòng chữ T dùng cho các hệ trong tủ cung bằng chất đàn hồi polyuretan nhiệt dẻo theo điểm 16.

FIG. 1/8

Các tính chất cơ học của các vật liệu polyuretan nhiệt dẻo (TPU) của các ví dụ từ 1 đến 10

Vật liệu TPU trong ví dụ #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tốc độ thể tích nóng chảy - MVR (5 phút/10 kg/200 °C) [ml/10 phút]	47,3	17,6	30,3	2,4	37,9	52,2	53,8	51,4	46,7	58
Độ cứng Shore D	45	46	44	45	47	48	52	47	48	51
Độ giãn dài khi đứt [%]	546	436	527	482	558	607	541	456	566	481
Độ bền kéo (MPa)	38,0	31,4	36,8	40,9	33,6	37,0	33,5	24,4	24,3	24,2
Mức kéo 10% [MPa]	6,4	6,8	5,0	5,0	7,9	8,6	10,9	6,5	6,7	9,5
Mức kéo 20% [MPa]	9	9,6	7,6	7,9	10,5	11,3	14,0	9,1	9,5	12,0
Mức kéo 50% [MPa]	12,5	13,3	11,7	12,9	13,3	13,9	16,5	12,1	12,5	14,1
Mức kéo 100% [MPa]	14,9	16	16,2	18,2	14,9	15,3	17,3	14,6	13,7	15,0
Mức kéo 300% [MPa]	21,8	23,2	26,7	31,6	19,6	19,7	21,3	20,6	17,4	18,5
Mô đun uốn đàn hồi[MPa]	109	117	102	92	145	150	203	136	136	202

Bảng 1

FIG. 2/8

Các tính chất cơ học của các vật liệu TPU của các ví dụ so sánh 2 và 3 được bộc lộ trong WO2011/039418 ở nhiệt độ trong phòng

Vật liệu TPU	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Tốc độ thể tích nóng chảy - MVR (5 phút/10 kg/200 °C) [ml/10 phút]	13,5	50
Độ cứng Shore D	43	46
Độ giãn dài khi đứt [%]	580	524
Độ bền kéo [N/mm ²]	34	27
Mức kéo 10% [N/mm ²]	5,4	6,4
Mức kéo 20% [N/mm ²]	7,5	8,7
Mức kéo 50% [N/mm ²]	10,2	11,2
Mức kéo 100% [N/mm ²]	12,6	12,6
Mức kéo 300% [N/mm ²]	18,8	17,1
Mức hồi phục [%]	51	40
Mô đun uốn đàn hồi[N/mm ²]	88	100

Bảng 2

FIG. 3/8

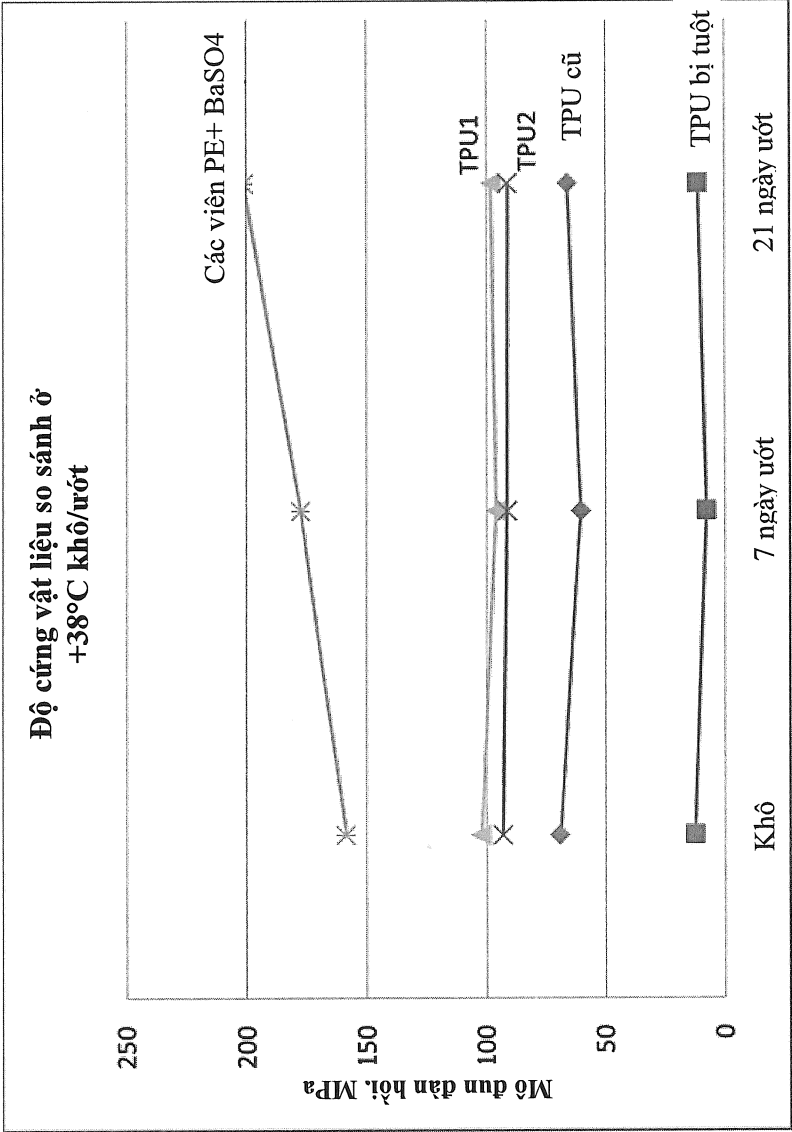


FIG. 4/8

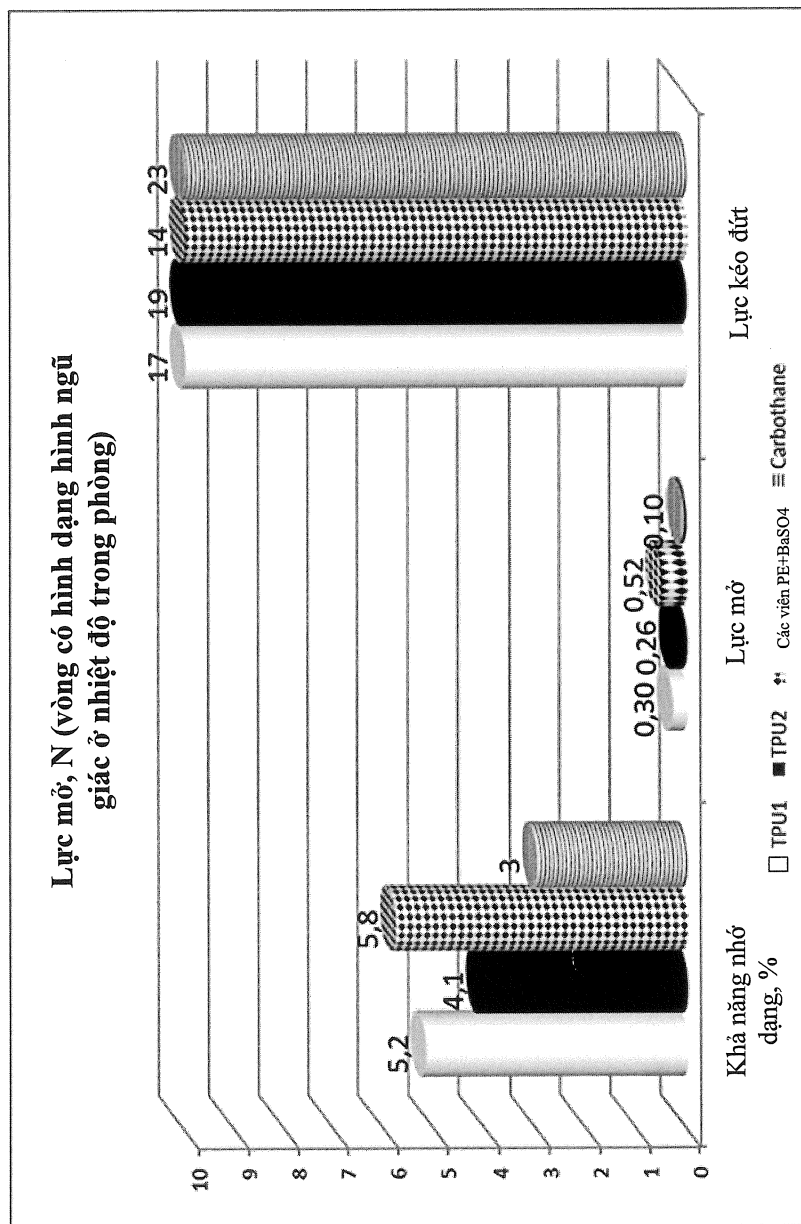


FIG. 5/8

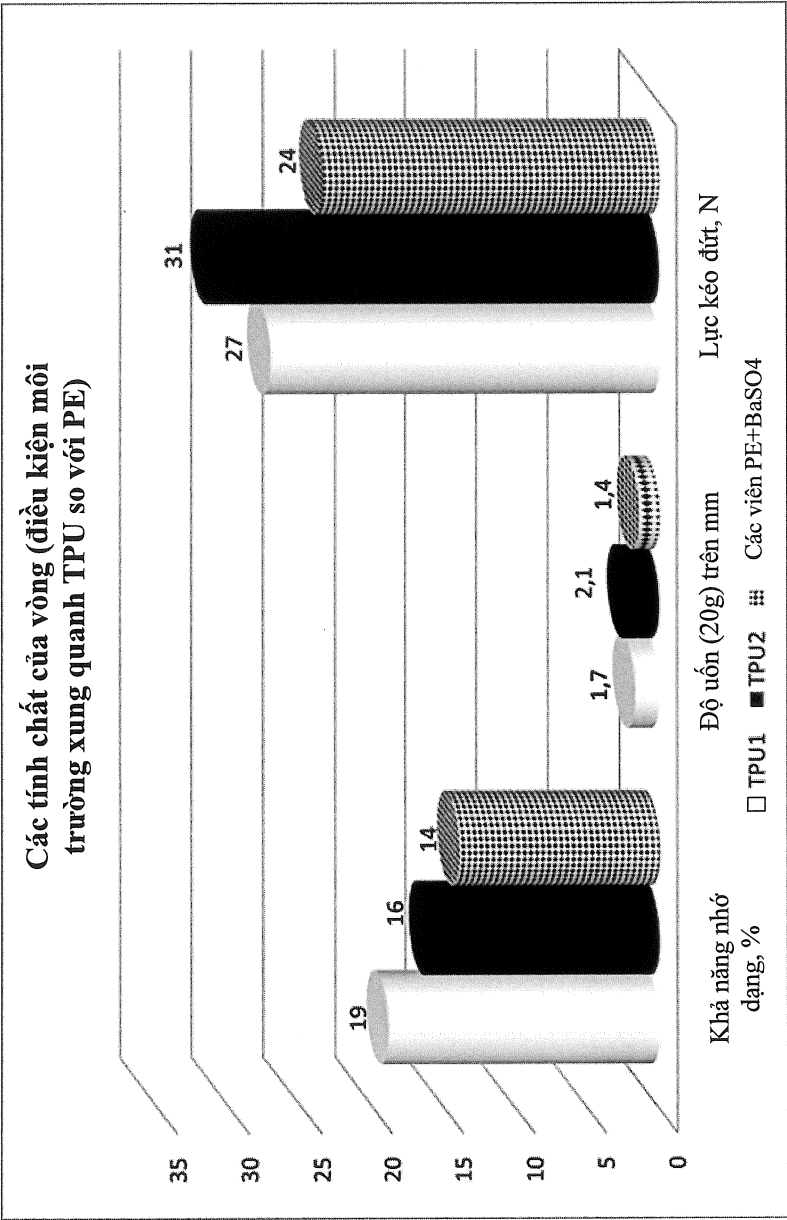


FIG. 6/8

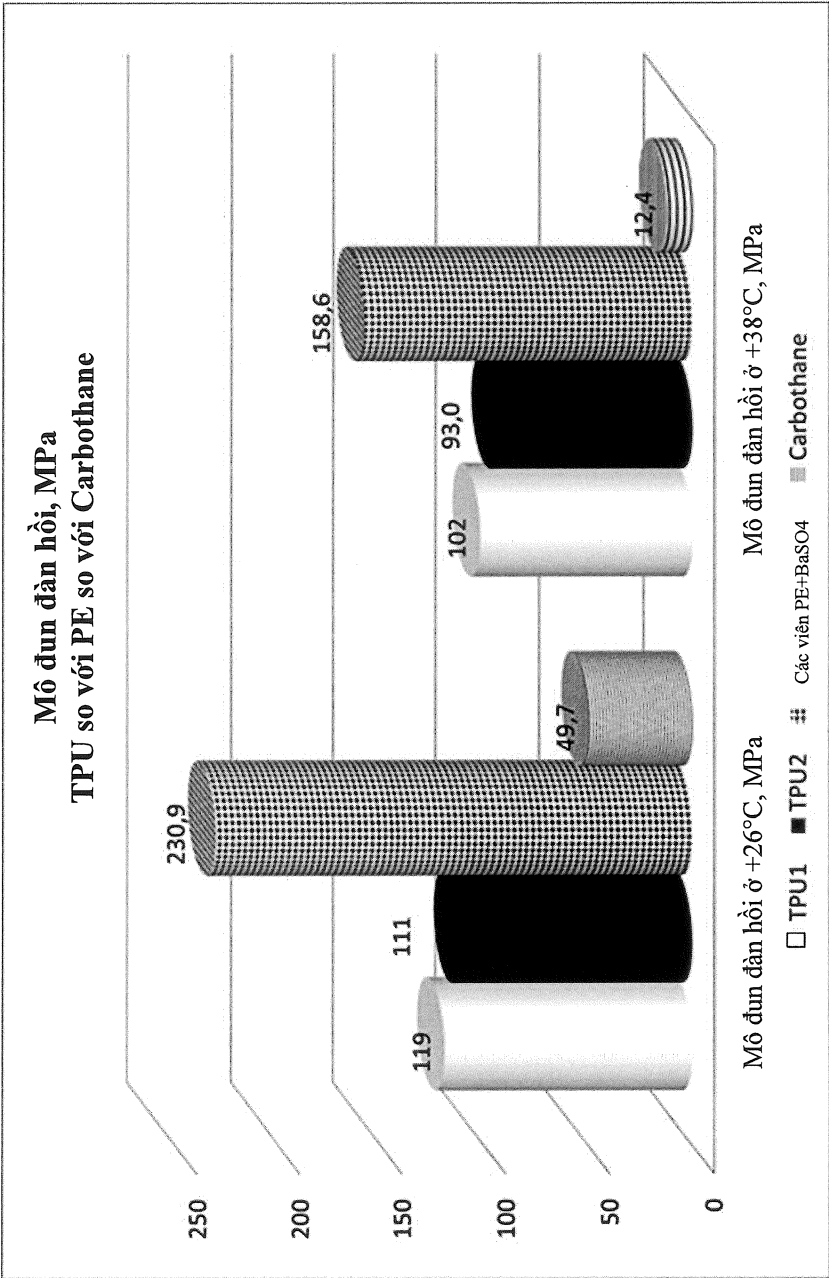


FIG. 7/8

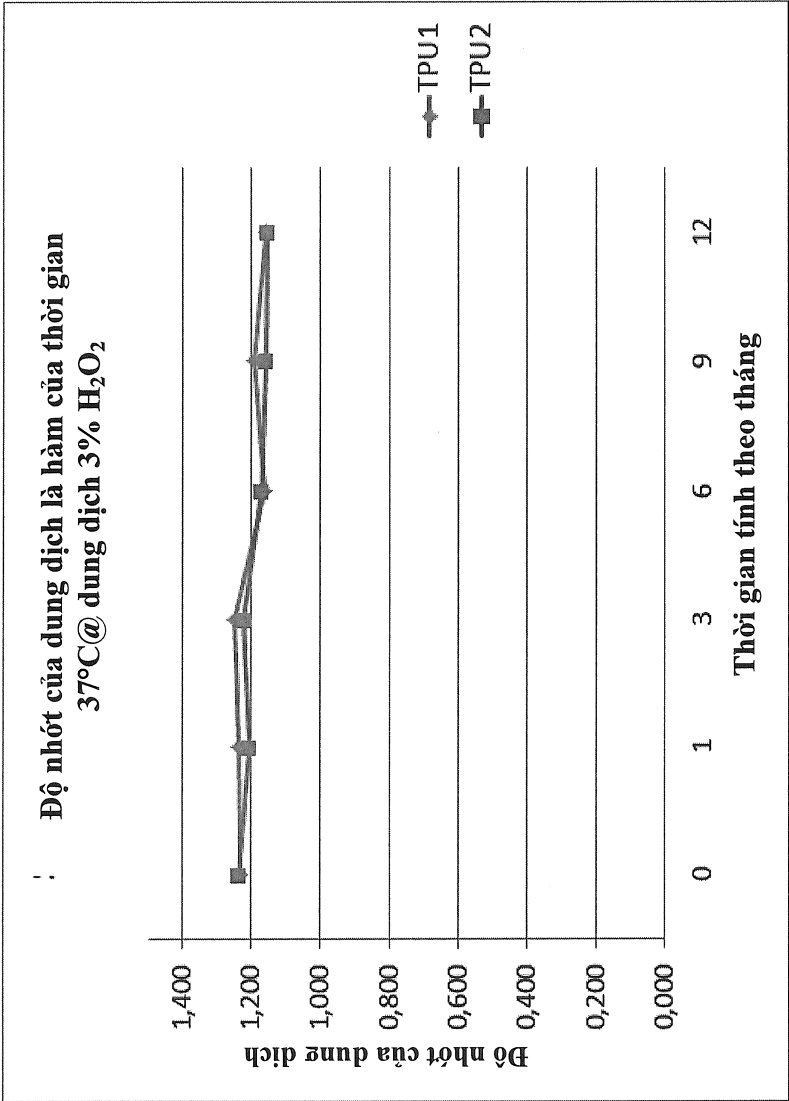


FIG. 8/8

