



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 655 937 A5

⑤① Int. Cl.4: C 08 G 18/72

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 6327/82

㉔ Anmeldungsdatum: 29.10.1982

㉓ Priorität(en): 30.10.1981 US 316922

㉒ Patent erteilt: 30.05.1986

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.05.1986

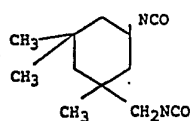
㉑ Inhaber:
Thermo Electron Corporation, Waltham/MA
(US)

㉑ Erfinder:
Szycher, Michael, Lynnfield/MA (US)

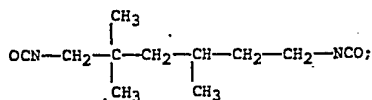
㉑ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Formbares Polyurethanelastomer mit Blutverträglichkeit.**

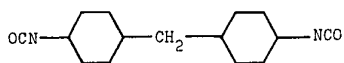
⑤⑦ Ein formbares Polyurethanelastomer wird beschrieben. Dieses ist das Reaktionsprodukt von (a) Isophorondiisocyanat der Formel:



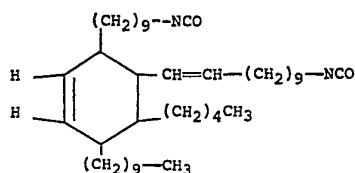
Trimethylhexamethylenendiisocyanat der Formel:



Dicyclohexylmethandiisocyanat der Formel:



oder dem Diisocyanat der Formel:

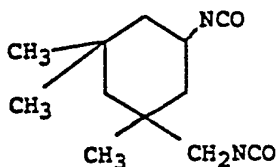


(b) einem Polytetramethylenätherpolyol mit einem Molekulargewicht zwischen 500 und 5000, und (c) dem 1,4-Butandiol. Die aus diesen Komponenten als Reaktionsprodukt vorliegenden Polymere wirken der Entstehung von Thrombosen entgegen, sind für sehr lange Zeit flexibel und sind extrudierbar. Das Polyurethanpolymer ist ideal für die Herstellung von in die Adern einzuführenden Zuleitungen für Herzschrittmacher, sowie für die Herstellung von Blutbeuteln, intravenösen und intraarteriellen Kathetern und Leitungen und anderen geformten Gegenständen, die aus einem mit Blut gut verträglichen Material hergestellt werden müssen.

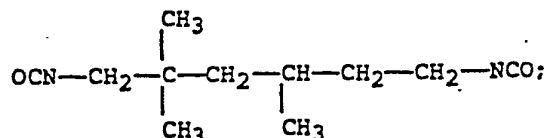
PATENTANSPRÜCHE

1. Formbares Polyurethanelastomer mit Blutverträglichkeit für medizinische Zwecke, dadurch gekennzeichnet, dass es das Reaktionsprodukt folgender Komponenten ist:

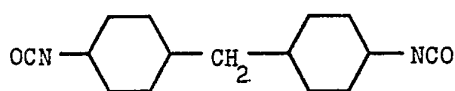
a) eines der folgenden Diisocyanate: Isophorondiisocyanat der Formel:



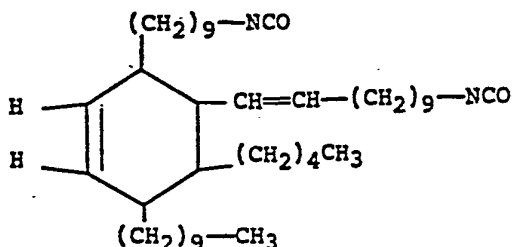
Trimethylhexamethylenendiisocyanat der Formel:



Dicyclohexylmethandiisocyanat der Formel:



und das Diisocyanat der Formel:



b) ein Polytetramethylenätherpolyol mit einem Molekulargewicht zwischen 500 und 5000 und

c) 1,4-Butandiol.

2. Polyurethanelastomer nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Dicyclohexylmethandiisocyanat als Diisocyanatkomponente.

3. Polyurethanelastomer nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch sein Vorliegen in Form von Pellets.

4. Polyurethanelastomer nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es das Reaktionsprodukt folgender Komponenten ist:

a) Dicyclohexylmethandiisocyanat und

b) einer stöchiometrischen Menge von Polytetramethylenätherpolyol und 1,4-Butandiol.

Die Erfindung betrifft ein formbares Polyurethanelastomer mit guter Blutverträglichkeit für medizinische Zwecke, insbesondere für Prothesen.

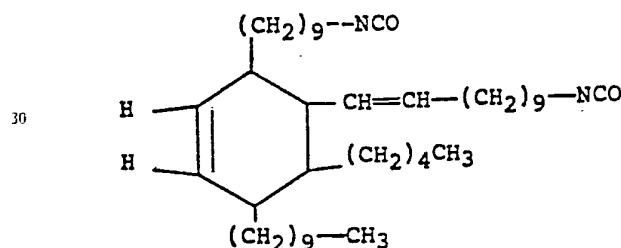
Bei der Entwicklung von Gefäßprothesen wurden in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte erreicht. Beispielsweise beschreibt die US-PS 4 131 604, welche ein Polyurethanelastomer für Herz-Hilfseinrichtungen betrifft, eine Familie von Polyurethanen mit hervorragenden Eigenschaften, die zum Formen von Prothesen verwendet werden können. Ein Nachteil der Polyurethanverbindungen, die in der genannten Patentschrift beschrieben sind, besteht jedoch darin, dass diese Polyurethane nicht extrudierbar sind. Andererseits gibt es viele Prothesen und andere Teile, welche mit Blut verträglich sein müssen und nur durch Extrudieren oder im Blasformverfahren hergestellt werden können.

Es sollte bekannt sein, dass Einrichtungen, wie Schrittmacher-Zuleitungen, Blutbeutel, Katheder und intravenös einzusetzende Schläuche, aus einem Material bestehen müssen, welches eine Anzahl von Kriterien erfüllt. Das wichtigste Kriterium besteht dabei darin, dass das Material, aus dem derartige Einrichtungen hergestellt sind, mit dem Blut kompatibel bzw. verträglich sein muss. Das Material sollte also nicht zur Bildung eines Thrombus führen, der im peripheren Kreislauf zu einer Embolie führen könnte. Weiterhin muss das Material natürlich ungiftig sein. Ausserdem ist es wünschenswert, dass die Materialien, die zur Herstellung von Gefäßprothesen verwendet werden sollen, sehr elastisch sind, eine hohe Festigkeit besitzen und gebogen werden können, ohne dass die Gefahr besteht, dass sie brechen. Weiterhin ist es für die Herstellung gewisser Teile, wie oben erwähnt, wünschenswert, dass das Ausgangsmaterial extrudierbar ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Polyurethanelastomer anzugeben, welches den vorstehend angegebenen Kriterien genügt und extrudierbar ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss durch ein Polyurethanelastomer gelöst, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es das Reaktionsprodukt folgender Komponenten ist:

a) eines der folgenden Diisocyanate: Isophorondiisocyanat, Trimethylhexamethylenendiisocyanat, Dicyclohexylmethandiisocyanat und das Diisocyanat der Formel:



b) ein Polytetramethylenätherpolyol mit einem Molekulargewicht zwischen 500 und 5000 und

c) 1,4-Butandiol.

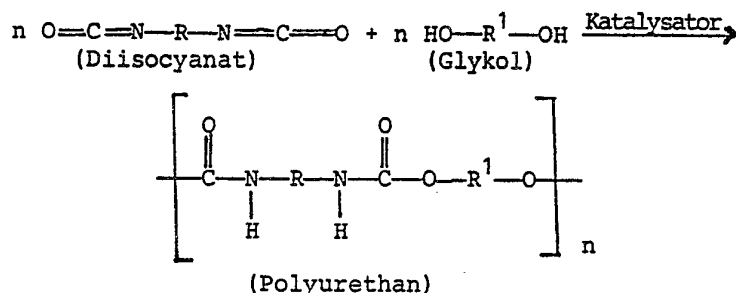
Die Erfindung betrifft also speziell eine Familie von extrudierbaren Polyurethanpolymeren, die speziell zur Verwendung in Einrichtungen bzw. Geräten entwickelt wurden, bei denen ein hohes Mass an Blutverträglichkeit erforderlich ist. Die Polymere können dabei vorzugsweise dadurch gekennzeichnet sein, dass es sich um im wesentlichen lineare, segmentierte, aliphatische Polyurethanelastomere handelt. Bei dieser Familie von aliphatischen Polymeren auf Polyätherbasis mit 100% Urethanbindungen im Molekül-Rückgrat zeigt sich eine überragende, dauerhafte Flexibilität, eine hervorragende Stabilität gegenüber hydrolytischen Effekten und ein hohes Mass von Blut-Verträglichkeit. Ausserdem können diese Polymere zu Pellets verarbeitet und später extrudiert werden, um verschiedene Teile bzw. Einrichtungen herzustellen, wie zum Beispiel Zuleitungen für Herzschrittmacher, Blutbeutel, Katheder und intravenös einsetzbare Schläuche. Diese ungewöhnliche Kombination von Eigenschaften macht die betrachtete Polymer-Familie für Teile bzw. Einrichtungen geeignet, deren Oberflächen zumindest teilweise in Kontakt mit dem Blut stehen.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden nachstehend anhand einer Zeichnung noch näher erläutert und/oder sind Gegenstand von abhängigen Ansprüchen. Die einzige Figur der Zeichnung zeigt eine schematische Darstellung zur Erläuterung des Verfahrens zur Herstellung von erfindungsgemässen formbaren Polyurethanpolymeren bzw. -elastomeren einschliesslich der Herstellung von extrudierbaren Pellets aus diesem Material.

Der Gegenstand der Erfindung soll nachstehend zunächst noch einmal relativ breit beschrieben werden, ehe dann eine

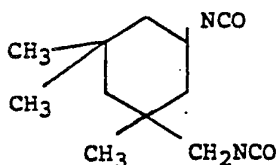
mehr ins Einzelne gehende Beschreibung erfolgt. Das erfindungsgemässe Polyurethanelastomer ist ein gummiartiges Reaktionsprodukt von aliphatischen, organischen Diisocyanaten, Polyätherpolyolen mit hohem Molekulargewicht und einem spezifischen Glykol (Kettenstrecker; chain extender) niedrigen Molekulargewichts. Das Glykol niedrigen Molekulargewichts ist im vorliegenden Fall 1,4-Butandiol.

Zusätzlich zu den vorstehend angegebenen, erforderlichen Bestandteilen sind als Reaktionskomponenten ausserdem vorzugsweise ein Katalysator und auf Wunsch ein oxydationshemmender Stoff (antioxidant) sowie ein Schmiermittel für die Extrusion vorgesehen.

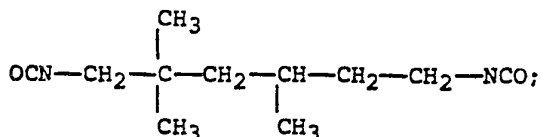


Die für das erfindungsgemässe Reaktionsprodukt zu verwendenden Diisocyanate haben die folgenden Formeln:

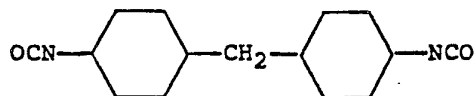
Isophorondiisocyanat (IDPI):



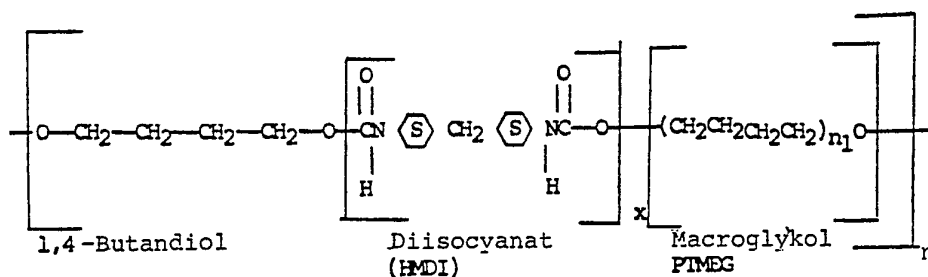
Trimethylhexamethyldiisocyanat (TMHDI):



Dicyclohexylmethandiisocyanat (HMDI):



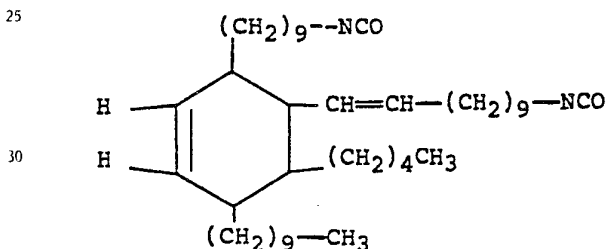
$\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NCO})_2$, und das sogenannte Dimersäurediisocyanat (DDI) der Formel:



Allgemein gesagt sind Polyurethanpolymere die Kondensationsprodukte von den Reaktionen zwischen Diisocyanaten und Verbindungen, welche wasserstoffaktive Plätze besitzen, wie zum Beispiel die Hydroxylgruppen.

Ein Diisocyanat ist eine Isocyanatverbindung mit einer Wertigkeit von 2. Die Polymerisation erfolgt in Anwesenheit einer zweiwertigen Hydroxylverbindung (bei dieser kann es sich entweder um ein einfaches Glykol oder um ein makromolekulares Glykol handeln).

Die Reaktion zur Herstellung von Polyurethan lässt sich wie folgt darstellen:



Das bevorzugte Diisocyanat zum Herstellen von Polymeren gemäss der Erfindung ist das Dicyclohexylmethandiisocyanat (HMDI).

Obwohl eine Reihe von aliphatischen Diisocyanaten zur Herstellung eines Polymers gemäss der Erfindung verwendet werden kann, haben zahlreiche Versuche gezeigt, dass als Polyol mit hohem Molekulargewicht nur Polytetramethylenätherglycol (PTMEG) $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ in Frage kommt.

Mit anderen Worten ist also dieses Polyol hohen Molekulargewichts das einzige Polyol, bei dem es sich gezeigt hat, dass es zu einem Polyurethan führt, welches mit dem Blut gut verträglich ist und welches ausserdem die übrigen oben geforderten Eigenschaften besitzt. Dieses Glykol besitzt ein mittleres Molekulargewicht zwischen 500 und 5000, vorzugsweise zwischen 1000 und 3000. Beim bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung wird PTMEG mit einem Molekulargewicht von 2000 verwendet.

Wie oben ausgeführt, wird zum Strecken der Kette des erfindungsgemässen Polymers 1,4-Butandiol ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) verwendet.

Ein besonders bevorzugtes Polyurethan gemäss der Erfindung besitzt folgende Strukturformel:

wobei n_1 eine ganze Zahl ist, die so gewählt wird, dass sich ein Molekulargewicht zwischen 500 und 5000 ergibt, wobei x eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 ist und wobei n eine ganze Zahl ist, die so gewählt wird, dass sich – bezogen auf die Einheiten – ein mittleres Molekulargewicht von 120 000 Einheiten und – bezogen auf das Gewicht – ein mittleres Molekulargewicht von 315 000 Molekulargewichtseinheiten ergibt.

Wie aus der vorstehenden Strukturformel deutlich wird, wird das Polymer gemäss der Erfindung aus drei sich wiederholenden Einheiten, nämlich dem Diol, dem Diisocyanat und dem Macroglykol, gebildet. Das Verhältnis zwischen diesen sich wiederholenden Eigenheiten untereinander wird durch die gewünschten physikalischen Eigenschaften bestimmt. Beispielsweise werden bei einem Material für Schläuche, die aus einem weichen, elastomeren Material bestehen sollten (Shore-A-Härte 70) für jede Dioleinheit zwei Diisocyanateinheiten und eine Macroglykoleinheit vorgesehen. Wenn ein härteres Material hergestellt werden soll, dann kann das Verhältnis von Diol einerseits zu Diisocyanat und Macroglykol andererseits erhöht werden, so dass sich ein härteres Material ergibt. Beispielsweise werden für Katheder (Shore-D-Härte 50) zwei Butandioleinheiten pro Isocyanat- und Macroglykol-Einheit vorgesehen.

Die Reagenzien bzw. Reaktionskomponenten werden etwa in den molaren Mengen vorgesehen, die erforderlich sind, um das angegebene Polymer zu erzeugen.

Um innerhalb einer vernünftigen, kurzen Zeit völlig ausgehärtete Polyurethan-Giess- bzw. -spritzteile zu erhalten, ist es üblich, in die Mischung einen geeigneten Katalysator einzuführen, um die Polymerisationsreaktion zu fördern. Zu den hier geeigneten Katalysatoren gehören N-Methylmorpholin, Trimethylamin, Triäthylamin, Zinkoctat, Dibutylzinndilaurat und Dioctylzinndilaurat. Als besonders vorteilhaft hat sich von diesen Katalysatoren das Dioctylzinndilaurat erwiesen.

Das Verfahren zum Herstellen eines erfindungsgemässen Polymers bzw. Elastomers ist schematisch in der einzigen Figur der Zeichnung dargestellt.

Wie die Zeichnung zeigt, wird das Polyurethan aus zwei Komponenten hergestellt, die als Komponente A und als Komponente B bezeichnet werden können. Dabei ist die Komponente A das aliphatische Diisocyanat, während sich die Komponente B aus den übrigen Bestandteilen zusammensetzt, nämlich aus einem Macroglykol (auf Polyätherbasis), aus dem Kettenstreckern niedrigen Molekulargewichts, aus dem Katalysator, aus dem ein Oxydieren verhindernden Antioxydant und aus dem Schmiermittel. Dabei versteht es sich, dass der Katalysator, das Antioxydant und das Schmiermittel keine chemische Verbindung als Bestandteile des Polymers eingehen.

Zum Herstellen eines Polyurethanelements werden die richtigen stöchiometrischen Anteile der Komponenten A und B mit Hilfe eines Mischers bei Raumtemperatur emulgiert, um eine mässig reagierende thixotrope Mischung mit einer Viskosität unterhalb von etwa 2500 cp zu erhalten.

Da beim Emulgieren Luft in das Reaktionsgemisch eingeführt wird, muss diese Luft anschliessend entfernt werden. Das Entfernen der Luftblasen geschieht, indem man das die Emulsion enthaltende Gefäss unter eine Glocke setzt und in dieser mittels einer Saugvorrichtung einen Unterdruck erzeugt. Vorzugsweise wird ein Unterdruck von etwa 0,3 $\mu\text{m Hg}$ erzeugt, den man für die Dauer von etwa 8 Minuten auf die Mischung einwirken lässt, die bei diesem Endgasen zu kochen scheint. Nach dem Entfernen des Gefässes mit der Mischung aus der Unterdruckapparatur lässt man das Gemisch ruhen, bis es aufgrund der exothermen Reaktion zwischen den Reaktionskomponenten, die nunmehr stattfindet, eine Temperatur von etwa 400 °C erreicht.

Zu diesem Zeitpunkt wird die Emulsion vorzugsweise in eine Pfanne gegossen, in der sie auseinanderläuft, um ungehärtete Blätter bzw. Platten zu bilden. Die Pfanne mit den Platten wird dann in einen Ofen eingebracht und auf eine Temperatur von mindestens 110 °C erwärmt, und zwar für vier Stunden oder länger, bis das Elastomer ausgehärtet ist. Die Platten werden dann zerhackt bzw. in einer üblichen Maschine zu Pellets verarbeitet, die eine Länge von etwa 6 mm besitzen. Aus diesen Pellets wird dann später mittels eines Extruders das gewünschte Erzeugnis extrudiert.

Gemäss einem abgewandelten Ausführungsbeispiel ist es auch möglich, die Pellets in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan und m-Pyrrol, aufzulösen. Aus dieser Lösung können dann die gewünschten Gegenstände nach dem Lösungs-Giess-Verfahren hergestellt werden.

Die Erfindung wird nachstehend anhand eines besonders bevorzugten Ausführungsbeispiels noch näher erläutert, wobei anzumerken ist, dass die Erfindung keineswegs auf das Ausführungsbeispiel beschränkt ist.

Man lässt 67,75 g des Dicyclohexylmethandiisocyanats (HMDI) mit einem Gemisch der folgenden fünf Bestandteile reagieren: 229,2 g Polytetramethylenätherglykol mit einem Molekulargewicht von 2000, 12,35 g 1,4-Butandiol. Das Reaktionsgemisch enthält dabei ausserdem 3,0 g eines Antioxydants. Das im speziellen Fall verwendete Antioxydant wird von der Firma Ciba Geigy unter dem Warenzeichen «Irganox» 1010 vertrieben. Die chemische Bezeichnung des Antioxydants ist Tetrakis [Methylen (3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyhydrocinnamat)]. Ausserdem enthält das Reaktionsgemisch 0,5 g eines Schmiermittels, wie es von der Firma Glyco Chemical Company, New York, USA, unter dem Warenzeichen «Glycolube» VL in den Handel gebracht wird. Ausserdem enthält das Reaktionsgemisch 0,006 g eines Katalysators auf der Basis von Zinn, wie er von der Firma Cosan Chemical Corporation, Carlstadt, New Jersey, USA, unter der Bezeichnung «Cotin 430» vertrieben wird.

Die vorstehend angegebenen Bestandteile werden mit dem HMDI gemischt und entgast, bis alle eingeschlossenen Gase entfernt sind. Das Gemisch wird dann bei 110 °C für drei Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre in Form von Platten gehärtet. Anschliessend werden die Platten in einer Standardmaschine zu Pellets zerschnitten, die sich für das Extrudieren eignen. Es zeigt sich, dass das ausgehärtete Elastomer folgende physikalische Eigenschaften besass: Zugfestigkeit 3160 N/cm², Bruchdehnung 650%, Shore-A-Härte 70 bis 75.

Die auf die beschriebene Weise erhaltenen Pellets wurden in einem Laborextruder verarbeitet. Die Verarbeitungsbedingungen wurden bei einer 24/1-Mehrzweckschnecke mit einem Durchmesser von etwa 2,54 cm wie folgt gewählt:

Temperatur hinten	149 °C
Temperatur in der Mitte	160 °C
Temperatur vorn	160 °C
Temperatur der Form	166 °C
Wasserkühlung an der Engstelle.	

Es wurden Schläuche mit einer für die Zuleitungen von Herzschrittmachern geeigneten Grösse extrudiert. Die Schläuche zeigten alle gewünschten physikalischen Eigenschaften, die für derartige Anwendungen gefordert werden.

Abschliessend sei noch darauf hingewiesen, dass dem Fachmann, ausgehend von den vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispielen, zahlreiche Möglichkeiten für Änderungen und/oder Ergänzungen zu Gebote stehen, ohne dass er dabei den Grundgedanken der Erfindung verlassen müsste.

