



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 272 656 A1

4(51) C 08 G 18/36

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 G / 316 178 1

(22) 30.05.88

(44) 18.10.89

(71) VEB Synthesewerk Schwarzheide, Schwarzheide, 7817, DD

(72) Knorr, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Neumann, Gert, Dr. Dipl.-Chem.; Trentsch, Günther, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Wust, Manfred, Dipl.-Chem.; Voigt, Kerstin; Weigelt, Gerlinde, DD

(54) Verfahren zur Herstellung einer physiologisch unbedenklichen Vergußmasse für Hohlfaserdialysatoren

(55) Vergußmasse, Polyurethan, physiologisch, unbedenklich, für Hohlfaserdialysator

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer physiologisch unbedenklichen Vergußmasse für Hohlfaserdialysatoren. Sie bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von in der Medizintechnik anwendbaren physiologisch unbedenklichen Polyurethanen, speziell zum Verguß von Hohlfaserdialysatoren, die bei der Behandlung mit der künstlichen Niere eingesetzt werden. Erfindungsgemäß wird als Hydroxylkomponente ein niedermolekularer, höherfunktioneller Ester aus einer Dicarbonsäure mit mindestens 6 Kohlenstoffatomen und Glykolen mit ausschließlich primären Hydroxylgruppen verwendet und das Hydroxyläquivalentgewicht zwischen 100 g und 400 g Ester/Mol OH und die Funktionalität zwischen 3,0 und 4,0 eingestellt.

Patentprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer physiologisch unbedenklichen Vergußmasse für Hohlfaserdialysatoren, **dadurch gekennzeichnet**, daß als reaktive Hydroxylkomponente ein niedermolekularer, höherfunktioneller Ester aus einer Dicarbonsäure mit mindestens 6 Kohlenstoffatomen und Glykolen mit ausschließlich primären Hydroxylgruppen verwendet und das Hydroxyläquivalentgewicht zwischen 100 g und 400 g Ester/Mol OH und die Funktionalität zwischen 3,0 und 4,0 eingestellt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Veresterungskomponenten Trimethylolpropan, Hexandiol-1,6 oder Butandiol-1,4 oder Neopentylglykol eingesetzt werden, wobei das Molverhältnis von Trimethylolpropan zum Diol 1:0,1 bis 0,1:1 beträgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die OH-Zahl (mg KOH/g) zwischen 560 und 180 eingestellt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in der Medizintechnik anwendbaren Polyurethanen, speziell zum Verguß von Hohlfaserdialysatoren, die bei den Behandlungen mit der künstlichen Niere eingesetzt werden. Die durch physiologische Unbedenklichkeit charakterisierte Vergußmasse dichtet die eingesetzten Hohlmembranen fehlerstellenfrei gegeneinander und gegen das Gehäusematerial ab. Dabei sind nicht nur übliche Cellulosefasern, sondern auch Membranmaterialien auf Basis unterschiedlicher Polymerer einsetzbar.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Polyurethane sind zur Herstellung von in der Medizintechnik einsetzbaren Formstoffen, die auch als Biomaterial bezeichnet werden, als besonders geeignet einzuschätzen, da zu deren Herstellung keinerlei Initiatoren, Beschleuniger, Weichmacher, Stabilisatoren und ähnliche später migrierende und teilweise toxische Zusätze notwendig sind. Darüber hinaus erfolgt die Verarbeitung im allgemeinen lösungsmittelfrei.

Die Polyadditionsreaktion bei Polyurethanen erfolgt durch Anlagerung der reaktionsfreudigen Diisocyanate an Verbindungen, die aktive Wasserstoffatome besitzen. Als solche werden z. B. Polyhydroxylverbindungen mit zwei oder mehr OH-Gruppen und unterschiedlichem Molekulargewicht eingesetzt.

Diese als Polyole bezeichneten Verbindungen stellen meist Oligomere auf Basis verschiedener monomerer Verbindungen dar, die durch ihre chemische Struktur die Eigenschaften der Polyurethane weitestgehend bestimmen.

Deshalb werden Polyurethane insbesondere auch als Einbettwerkstoff für Hohlfasern in Dialysatoren bevorzugt und aufgrund der einfachen Handhabung von Polyurethan-Vergußmassen sowie deren geringe Schrumpfung während des Aushärtprozesses als besonders vorteilhaft beschrieben. Bisher sind folgende Polyurethansysteme speziell als Einbettwerkstoff für Hohlfasern in Dialysatoren bekannt:

- Katalysatorfreie Vergußmasse aus einem 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat- oder Toluylendiisocyanat-Präpolymeren mit NCO-Gruppen und Ricinusöl bzw. Ricinusölmesterungsprodukten mit einer Funktionalität oberhalb 3 (US-PS 3962894).
- Katalysatorfreie Vergußmasse aus einem 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat-, Toluol- oder Phenylendiisocyanat-Präpolymeren mit Ricinusöl und Polyoxypropylenglykol sowie einem estergruppenhaltigen Vernetzer (DE-PS 2749491).
- Katalysatorfreie Vergußmasse aus einem Polyester dibasischer Carbonsäuren mit difunktionellen Alkoholen, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel auf Esterbasis (DE-PS 2749491), das wiederum auf Ricinusöl aufgebaut ist.
- Katalyse beim Verguß von Hohlfaserdialysatoren durch Zinnschwefelverbindungen, wobei Toluylendiisocyanat eingesetzt wird (DD 155 177).
- Einbettmaterial aus einem Präpolymeren, basierend auf einem modifizierten 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat, und Ricinusöl bzw. eines Gemisches aus Ricinusöl und Trimethylolpropan (DE 2855243).
- Einbettmaterial, bestehend aus einem NCO-Präpolymeren, basierend auf einem Gemisch aus modifiziertem 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat und 3-Isocyanatmethyl-3,5,5-Trimethylcyclohexylisocyanat, und Ricinusöl oder einem Gemisch aus Ricinusöl und Trimethylolpropan (DE 2907501).
- Einbettmaterial aus Polyisocyanaten und Polyolmischungen auf der Grundlage von Ricinusöl und niedermolekularen, multifunktionellen hydroxylhaltigen Verbindungen (DD 156872).
- Einbettmaterial auf Basis hochreaktiver, niedrig viskoser und lagerstabiler Mischpräpolymere und Polyolen aus Ricinusöl und/oder dessen Umsetzungsprodukten (DD 251565).

Obwohl Ricinusöl eine Reihe erheblicher Vorteile für die Herstellung von Biomaterialien bietet, sind auch wesentliche Nachteile mit dem Einsatz von Ricinusöl als Hydroxylkomponente verbunden. Als Vorteile sind zunächst die physiologische Unbedenklichkeit und die Hydrophobie der daraus hergestellten Polyurethane zu nennen. Die Hydrophobie erweist sich insbesondere bei der Einbettung von Cellulosehohlfasern als eine wichtige Eigenschaft, da dadurch eine Wechselwirkung der Polyurethanvergußmasse mit dem der Cellulose anhaftenden Wasser weitgehend eingeschränkt wird, so daß keine Blasenbildung im Verguß eintritt.

Da Hohlmembranen, die für eine Anwendung in der Blutdetoxikation bestimmt sind, zur Erhaltung ihrer dialytischen Eigenschaften eine hydrophile, meist aus hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen bestehende Oberflächenpräparation besitzen, besteht ein Problem beim Verguß der Hohlfaserbündel im Gehäuse in der Verhinderung der Wechselwirkung des noch nicht ausreagierten Polyurethans mit dem Präparationsmittel. Zwar wird durch die Hydrophobie des Ricinusöls auch die

Wechselwirkung mit der hydroxylhaltigen Substanz an der Oberfläche der Membran eingeschränkt, dennoch zeigt sich, daß bei einer langsam ablaufenden Polyurethanbildung die stöchiometrischen Verhältnisse der Reaktanden durch die Diffusion der hydroxylhaltigen Substanz in das Polyurethan in Membrannähe gestört werden und eine erhöhte Quellung in Verbindung mit der Deformation der Fasern auftritt. Deshalb erweist sich beim Einsatz von Ricinusöl dessen Gehalt an sekundären Hydroxylgruppen, der eine schnelle Aushärtung verhindert, als ein wesentlicher Nachteil. Um diesen Nachteil zu umgehen, kann man sich entsprechend der Schrift DD 155777 eines Katalysators bedienen, von dem zunächst angenommen wird, daß er aufgrund des hohen Molekulargewichtes und der damit verbundenen zwischenmolekularen Kräfte nicht migriert. Dennoch ist eine gewisse Toxizität nicht auszuschließen, so daß technische Lösungen ohne Katalysatoreinsatz unbedingt bevorzugt werden sollten.

Weiterhin hat sich beim Einsatz von Ricinusöl die natürliche Variabilität des Produktes als technologisch äußerst ungünstig erwiesen. Beispielsweise kann die Lagerstabilität daraus hergestellter Preaddukte mit Diisocyanaten oftmals nicht befriedigen. Für den Einsatz von Polyurethanen als Vergußmasse für Hohlfaserdialysatoren ist die pharmazeutische Reinheit der Vergußmasse eine wesentliche Voraussetzung.

Aus diesem Grund müssen für Polyurethan-Vorprodukte extrem reine Ausgangsverbindungen eingesetzt werden bzw. müssen die als Vorprodukte hergestellten hochpolymeren Verbindungen bei der Reaktion zu Polyurethanvergußmassen diesen Anforderungen genügen.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, durch die Herstellung einer reaktiven, ricinusölfreien Formulierung der Hydroxylkomponente auf Basis primärer Hydroxylgruppen in der Medizintechnik anwendbare Polyurethane, speziell zum Verguß von Hohlfaserdialysatoren bereitzustellen. Die daraus hergestellten Polyurethane sollen sich durch physiologische Unbedenklichkeit und eine fehlerstellenfreie Einbettung der eingesetzten Hohlmembranen gegeneinander und gegen das Gehäusematerial auszeichnen. Dabei sollen nicht nur übliche Cellulosefasern, sondern auch Membranmaterialien auf Basis unterschiedlicher Polymerer einsetzbar sein.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Polyurethan einzusetzen, die ohne Sn-organische oder Aminkatalysatoren aushärten und ohne großen technologischen Aufwand herstellbar sind.

Das Ziel der Erfindung wird dadurch erreicht, daß als Hydroxylkomponente für die als Vergußmasse geeigneten Polyurethane ein niedermolekularer, höherfunktioneller Ester aus einer Dicarbonsäure mit mindestens 6 Kohlenstoffatomen und Glykolen mit ausschließlich primären Hydroxylgruppen zur Herstellung von in der Medizintechnik einsetzbaren Formstoffen verwendet wird. Überraschenderweise wurde gefunden, daß niedermolekulare Ester aus aldehydfreien Glykolen mit mehr als 3 Kohlenstoffatomen bei der Mischung mit geeigneten Preaddukten auf Basis aromatischer Diisocyanate in der Lage sind, unter Einhaltung der Forderung nach physiologischer Unbedenklichkeit Hohlfasern in Dialysatoren fehlerstellenfrei einzubetten. Als solche Glykole werden erfindungsgemäß Trimethylolpropan, Neopentylglykol, Hexandiol-1,6 und Butandiol-1,4 als Komponenten zur Veresterung eingesetzt, wobei das Molverhältnis von Trimethylolpropan zum Diol 1:0,1 bis 0,1:1 beträgt. Für das erfindungsgemäße Verfahren ist es wichtig, daß die Funktionalität zwischen 3,0 und 4,0, vorzugsweise zwischen 3,3 und 3,6 eingestellt wird. Darüber hinaus ist es zur Gewährleistung der Schneidfähigkeit des ausgehärteten Polyurethans notwendig, daß das Hydroxyläquivalentgewicht zwischen 100 g Ester/Mol OH und 400 g Ester/Mol OH, vorzugsweise auf 150 g/Mol bis 220 g/Mol eingestellt wird. Die OH-Zahl (mg/KOH/g) liegt zwischen 560 und 180, vorzugsweise zwischen 370 und 260.

Die erfindungsgemäß gehärteten Polyurethane eignen sich in Vorrichtungen und als Beschichtungen für medizinisch-technische Artikel, die nicht zum Verbleib im menschlichen Körper bestimmt sind. Dementsprechend sind sie auch zum Einbetten von Hohlmembranen bei Flüssigkeitstrennvorrichtungen, wie sie zur Hämodialyse, Plasmaphorese oder als Membranoxygenatoren zur Therapie eingesetzt werden, geeignet. Im allgemeinen bestehen diese Trennvorrichtungen aus einer Vielzahl feiner Hohlmembranen, deren Enden in einem Rohrboden eingefaßt sind und mit ihrer Öffnung in einer Front stehen, so daß der Flüssigkeitszutritt ins Innere der Faser möglich ist. Gleichzeitig mit dem Abschluß des Faserinneren gegen die äußere Umgebung der Faser wird das gesamte Bündel von dem Gehäuse umfaßt, so daß ein weiterer Flüssigkeitszutritt zur äußeren Oberfläche der Hohlmembran möglich ist, ohne daß es zu einer Vermischung der Flüssigkeiten kommt.

Technologisch wird zur Fertigung solcher Trennvorrichtungen bekanntermaßen so vorgegangen, daß mit einem flüssigen Polyurethansystem die Hohlfasern im Gehäuse fixiert werden, wobei verhindert werden muß, daß das Harz in die Fasern eindringt. Nach der Aushärtung wird durch einen Schnitt die Hohlfaser zum Rohrboden hin geöffnet, wobei die entstehende Fläche so glatt und eben sein muß, daß eine Abdichtung nach außen gleichfalls gewährleistet ist.

Vorteilhaft an der Erfindung ist, daß bei der Aushärtung des Polyurethansystems keine Katalysatoren, wie Sn-organische und Aminkatalysatoren, benötigt werden, aufgrund der hohen Reaktivität der Hydroxylkomponente. Folgende Beispiele erläutern das erfindungsgemäße Vorgehen:

Beispiel 1

Aus 388 g Adipinsäure und den in aldehydfreier Qualität vorliegenden Glykolen 310 g Trimethylolpropan und 310 g Butandiol-1,4 wird nach üblichen Veresterungsverfahren unter Ausschluß von Luftsauerstoff im Vakuum bei Temperaturen unter 200°C ein hydroxylgruppenhaltiger, niedermolekularer Ester hergestellt. Nach Erreichen einer Säurezahl < 1 mg/g Ester erhält man ein mittelviskoses Produkt mit der OH-Zahl 450 mg KOH/g und einer Funktionalität von 3,2. Bei 40°C beträgt die Viskosität 720 mPas.

Beispiel 2

Aus 400g Adipinsäure und den in aldehydfreier Qualität vorliegenden Glykolen 335g Trimethylolpropan und 383g Hexandiol-1,6 wird nach üblichen Veresterungsverfahren unter Ausschluß von Luftsauerstoff im Vakuum bei Temperaturen unter 200°C ein hydroxylgruppenhaltiger, niedermolekularer Ester hergestellt. Nach Erreichen einer Säurezahl < 1 mg/g Ester erhält man ein mittelviskoses Produkt mit der OH-Zahl 410mg KOH/g und einer Funktionalität von 3,4. Bei 40°C beträgt die Viskosität 750mPas.

Beispiel 3

500g des nach Beispiel 1 hergestellten niedermolekularen, höherfunktionellen Esters werden mit 775g TDI zu einem niederviskosen, lagerstabilen Preaddukt umgesetzt. Der NCO-Gehalt des Produktes beträgt 16,0% und die Viskosität des Produktes bei 40°C liegt nach 24 Stunden bei 1400mPas. Nach 6 Wochen konnte keine Veränderung der Viskosität und des NCO-Gehaltes festgestellt werden.

Beispiel 4

Aus 45g des nach Beispiel 1 hergestellten Esters wird mit 124g des nach Beispiel 3 hergestellten Preadduktes bei 40°C eine gießfähige, härtbare Mischung hergestellt. Durch Ausgießen in Folienbeutel und nach Aushärtung bei Raumtemperatur lassen sich aus dem Polyurethan Formstücke schneiden, die entsprechend dem AB der DDR geprüft werden. Die Prüfung A_{119} ergab einen Verbrauch von 0,3ml 0,01N $KMnO_4$ -Lösung und die Prüfung A_{120} einen Verdampfungsrückstand von 1 mg.

Beispiel 5

Die Herstellung von Hohlfaserdialysatoren erfolgt aus den im Beispiel 1 und 3 vorgestellten Komponenten durch Vermischen derselben bei Raumtemperatur und Eingießen der Mischung in die auf 45°C vorgewärmten, auf das Gehäuse aufgesteckten Formen, in denen die Enden des Hohlfaserbündels fixiert sind. Nach 30 min Reaktionszeit kann das eingebettete Hohlfaserbündel entfernt und nach 24h Nachhärtung bei Raumtemperatur mit einem geeigneten Schneidwerkzeug zu einem ebenen, glatten, partikelfreien, offenen Rohrboden aufgeschnitten werden.