

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

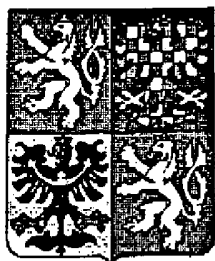
(21) 2588-89.P

(13) A3

(51) C 08 G 18/48
B 29 D 11/00

(19)

(12)



(22) 26.04.89

(40) 13.1.93

ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(71) Novák Pavel ing., Nýrsko, CS;
Ilavský Michal ing. DrSc., Praha, CS;

(72) Novák Pavel ing., Nýrsko, CS;
Ilavský Michal ing. DrSc., Praha, CS;

(54) Hydrofilní síťované polyurethany pro kontaktní
čočky a jiné med icální použití a způsob jejich
přípravy

(57) Hydrofilní síťovaný polyurethan je připravitelný ze
segmentově statistického oligomerního polyolu nebo poly-
aminu obecného vzorce $C(MNX)_c$, kde C je c-funkční zby-
tek odvozený od nízkomolekulární sloučeniny, kde $c = 2$
až 6, M je segment tvořený statistickým kopolymerem ethy-
lenoxidu střední číselné molekulové hmotnosti 400 až
10000, N je segment tvořený homopolymerem propylenoxi-
du o střední molekulové hmotnosti 0 až 2000 a X je hydro-
xylová skupina, případně aminoskupina, který je sesíťován.
Způsob přípravy spočívá v tom, že směs reaktantů se podro-
bí síťovací reakci, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru a
popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, přičemž molární
koncentrace reaktivních skupin výchozích složek poly-
funkčního oligomeru zH1z , nízkomolekulární polyfunkční
sloučeniny zH2z a polyisokyanátu z1z jsou v poměru zH1z
: $\text{zH2z} = 0$ až 10 a současně $(\text{zH1z} + \text{zH2z})/\text{z1z} = 0,5$ až 3.

Vynález se týká hydrofilních síťovaných polyurethanů (HSP) vhodných pro výrobu měkkých hydrofilních kontaktních čoček a dalších předmětů pro použití v medicíně a způsobu jejich přípravy

V současné době se rychle rozvíjí výzkum a vývoj polymerních látek vhodných pro aplikace v medicíně. Hlavním požadavkem kladeným na tyto látky je dobrá snášenlivost s tělesným prostředím (biokompatibilita). Další požadavky, především na mechanické vlastnosti polymeru a jeho stabilitu, závisejí na konkrétním použití výrobku.

Dobrymi mechanickými vlastnostmi se vyznačují lineární segmentové polyurethany připravované z poly(oxytetramethylen)diolu, bis(p-isokyanátofenyl)methanu a nízkomolekulárního diolu nebo diaminu. Modifikací tohoto základního typu polyurethanu pomocí krátkých polyoxyethylenových segmentů (Kohjima S., Ikeda Y., Yamashita S. Prog.Bioméd.Eng.1987, 3, 183) nebo segmentů statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu (Yoda R., Fukutome A., Okawa S., Iida K.Ger.Offen.DE3, 606, 440) se dosáhne zlepšení biokompatibility a antithrombogenity.

Sesíťováním polyoxyethylenu o mol. hmotnosti 500 až 20 000 pomocí polyisokyanátu (Graham N.B., Mc.Neil M.E. Pct.Int.Appl. WO 8600, 538 (Cl.A61M31/00) 30.6.1982) nebo směsi triolu a diisokyanátu (Gnanou Y., Hild G. Demande de brevet d' invention No 2539135 11.1.1983 (Cl.C08G18/148)) lze připravit biokompatibilní polyurethany, které v rovnovážném nabitelném stavu obsahují až 98 % vody. Přitom při obsahu vody okolo 70 % mají přijatelné mechanické vlastnosti (smykový modul řádu 0,1 MPa, protažení při přetržení cca 100 %), což z nich činí vhodný materiál pro aplikace v medicíně, například pro kontaktní čočky.

Hlavní nevýhoda těchto typů polyurethanů spočívá v tom, že výchozí polyoxyethylen o molekulové hmotnosti vyšší než 1000, který je potřebný pro přípravu materiálu s obsahem vody okolo 60 %, má bod tání vyšší než 36 °C, což komplikuje přípravu polymerační směsi a její dávkování. Další nevýhodou je poměrně nízká odolnost proti hydrolýze. Hydrolýza urethanových vazeb má za následek postupná zhoršování mechanických vlastností a změnu rozměrů nabotnané sítě.

Během studia vlastností hydrofilních síťovaných polyurethanů bylo zjištěno, že při záměně homopolymeru ethylenoxidu za statistický nebo segmentově statistický kopolymer ethylenoxidu a propylenoxidu zůstává zachován vysoký stupeň rovnovážného nabotnění vodou polyurethanových sítí, připravených z těchto kopolymerů, při zlepšení mechanických vlastností a odolnosti proti hydrolýze.

Předmětem vynálezu jsou hydrofilní síťované polyurethany, polymočoviny případně isokuanuráty (HSP) pro medicínské aplikace připravené ze segmentově statistického oligomerního hydrofilního polyolu nebo polyaminu obecného vzorce $\text{C}(\text{MNX})_c$, kde C je c-funkční zbytek odvozený od nízkomolekulární sloučeniny a kde $c = 2 - 6$, M je segment tvořený statistickým kopolymerem ethylenoxidu a propylenoxidu obsahujícím 2 - 98 molárních % ethylenoxidu o celkové střední číselné molekulové hmotnosti 400 až 10 000, N je segment tvořený homopolymerem propylenoxidu o střední číselné molekulové hmotnosti 0 až 2000 a X je hydroxylová skupina případně aminoskupina, který je sesíťován některým ze známých způsobů prostřednictvím svých koncových skupin.

Jako síťovadla lze použít polyisokyanát, případně jeho prekursor, nebo nízkomolekulární polyfunkční sloučeniny nesoucí 2 až 6 hydroxylových nebo aminových skupin v kombinaci s polyisokyanátem, přičemž polyisokyanátem je míněna sloučenina o molekulové hmotnosti menší než 1000 s alespoň 2 isokyanátovými skupinami, jako například 1,6-hexamethyldiisokyanát, cyklohexyldiisokyanát, isofofondiisokyanát, tolyldiisokyanát, bis(p-isokyanátcyklohexyl)methan.

Lze také použít komerční produkt nepřesně definovaného složení.

Prekursorem se rozumí sloučenina s chráněnými isokyanátovými skupinami, například nitrilkarbonátovými.

Síťová struktura je zprostředkována pomocí seskupení močovinových, urethanových, alofanátových, biuretových nebo isokyanurátových, případně jejich kombinací.

Poměr koncentrací funkčních skupin oligomerního polyolu nebo polyaminu (H1), nízkomolekulární polyfunkční sloučeniny (H2) a polyisokyanátu (I) je v mezích $(H1)/(H2) = 0$ až 10 a současně $(H1 + H2)/I = 0,5$ až 3.

Hlavní výhoda hydrofilních síťovaných polyurethanů podle vynálezu ve srovnání se známými typy hydrofilních polyurethanů na bázi homopolymeru ethylenoxidu je v tom, že segmentově statistické kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu jsou při pokojové teplotě kapalné a lépe rozpustné v aprotických rozpouštědlech. To umožňuje přesné dávkování malých množství reakční směsi při pokojové teplotě nezbytné při výrobě kontaktních čoček a jiných přesných výrobků pro medicínální použití.

Další výhodou je zvýšená odolnost proti hydrolýze a možnost ovlivňování vlastností hydrofilních síťovaných polyurethanů v závislosti na složení výchozí reakční směsi.

Průběh syntézy hydrofilních síťovaných polyurethanů lze úspěšně řídit pomocí celé řady katalyzátorů, přičemž tyto katalyzátory nemají vliv pouze na rychlost tvorby polymerní sítě, ale i na její strukturu. Tak například organokovové a aminové typy katalyzátorů, případně jejich kombinace, z nichž mezi nejúčinnější patří dibutylcindilaurát, oktánát cínatý, N,N,N',N'-tetramethylbutan-1,3-diamin a 1,4-diaza[2,2,2]bicyklooktan, specificky urychlující reakci isokyanátů s hydroxylovými, případně aminovými skupinami za vzniku urethanů, případně močovin. Jiné typy katalyzátorů, mezi něž patří například octan draselný a fenylglycidyléter, vyvolávají trimerizační reakci isokyanátů za vzniku isokyanurátových cyklů. Hydrofilních síťovaných polyurethanů podle vynálezu těchto požadovaných vlastností (modul a rovnovážný obsah vody) je tedy možné dosáhnout více způsoby a z různých výchozích látek.

V závislosti na obsahu propylenoxidu v kopolymeru je možné regulovat rovnovážný obsah vody výsledné polymerní sítě, aniž by byl podstatně ovlivněn smykový modul. To umožňuje připravovat hydrofilní síťované polyurethany s libovolným obsahem vody a smykovým modulem v nabotnalém stavu v oblasti 5 až 90 % vody a 0,1 až 10 MPa. Přítomnost aprotických rozpouštědel ve výchozí reakční směsi umožňuje snížit její viskozitu, což může přispět k její zpracovatelnosti. Jako rozpouštědel je možné v principu použít všech, která nereagují s isokyanáty, například dimethylformamid, benzen, chlorované uhlovodíky. Při aplikaci hydrofilních síťovaných polyurethanů v medicíně je výhodné použít rozpouštědla mísitelná s vodou, která lze snadno z hydrofilních síťovaných polyurethanů odstranit extrakcí vodou, tedy např. dioxan, tetrahydrofuran, alkyly terminované oligomerní polyoxyethyleny.

Hydrofilní síťované polyurethany podle vynálezu představují širokou paletu biokompatibilních materiálů s řízenou strukturou a mechanickými vlastnostmi. Z toho důvodu mohou najít široké uplatnění v oblasti medicíny, zejména pro aplikace, kde nejsou kladeny extrémní požadavky na únavové mechanické vlastnosti. V nejbližší perspektivě je nadějně využít hydrofilní síťované polyurethany podle vynálezu jako materiálu pro měkké kontaktní čočky, pro jejichž výrobu je možné využít v ČSSR zavedenou technologii rotačního odlévání podle čs. AO č. 159 359 (Wichterle O.: "Zařízení k polymeračnímu lití rotačně symetrických předmětů").

Další možné použití je pro výrobu různých implantátů, jako intraokulární čočky, oční bulvy nebo mamilární protézy. Tím ovšem není vyčerpána možnost aplikací hydrofilních síťovaných polyurethanů, které díky svým dobrým mechanickým vlastnostem i biokompatibilitě mohou nahradit klasické materiály na bázi 2-hydroxyethylmethakrylátu.

K bližšímu objasnění podstaty a účinků vynálezu slouží následující příklady.

Příklad 1

Do reaktoru opatřeného účinným míchadlem bylo předloženo 8,00 hmotnostních dílů hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvoří statistický kopolymer 80 % mol. ethylenoxidu a 20 mol. % propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1300 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 100 (složka I), 0,457 hmotnostních dílů trimethylolpropanu (složka II) a 2,694 hmotnostních dílů bis(p-isokyanátocyklohexyl)-methanu (složka III). Poměr funkčních skupin složek I, II, III odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 1,00 : 2,00. Směs byla pod atmosférou dusíku a teplotě 60 °C míchána 20 min. Poté bylo přidáno 10 µl 10% roztoku dibutylcindilaurátu v dioxanu, ještě 1 min mícháno a směs byla krátce evakuována. Kapalná směs byla přenesena mezi 2 kovové desky, kde při 80 °C probíhala polymerace po dobu 24 hod. Byla získána čirá bezbarvá fólie s následujícími parametry v rovnovážném nabotnalém stavu: obsah vody = 53 hmot. %, smýkový modul 0,94 MPa, protažení při přetržení = 65 %.

Příklad 2

Stejným způsobem a ze stejných komponent jako v příkladu 1 byla připravena fólie z 8,00 hmot. dílů hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvoří statistický kopolymer 80 mol. % ethylenoxidu a 20 mol. % propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1300 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 100 (složka I), 0,151 dílů trimethylolpropanu (složka II) a 1,786 dílů bis(p-isokyanátocyklohexyl)-methanu (složka III). Poměr funkčních skupin složek I, II a III odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 0,33 : 1,33. Byla získána čirá bezbarvá folie

s následujícími parametry v rovnovážném nabotnalém stavu: obsah vody = 75 % hmot. smykový modul = 0,16 MPa, protažení při přetržení = 314 %.

Příklad 3

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byla připravena folie z 8,00 hmot. dílů hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvoří statistický kopolymer 80 mol. % ethylenoxidu a 20 % mol. propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1300 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 100 (složka I), 0,457 dílů trimethylolpropanu (složka II), 2,694 dílů bis(p-isokyanátocyklohexyl)methanu (složka III) a 2 dílů diethylenglykoldimethyléteru. Poměr funkčních skupin složek I, II a III odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 1,00 : 2,00. Byla získána čirá bezbarvá folie s následujícími parametry v rovnovážném nabotnalém stavu: obsah vody = 66 hmot. %, smykový modul = 0,53 MPa, protažení při přetržení 110 %.

Příklad 4

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byla připravena folie z 8,00 hmot. dílů hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvoří statistický kopolymer 80 mol. % ethylenoxidu a 20 % mol. propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1300 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 100 (složka I), 0,348 dílů pentaerythritu (složka IV) a 3,829 dílů výrobku firmy FLUKA, DESMODUR N 75, zbaveného rozpouštědla odpařením (složka V). Poměr funkčních skupin složek I, IV a V odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 1,00 : 2,00. Byla získána čirá bezbarvá folie s následujícími parametry v rovnovážném nabotnalém stavu: obsah vody = 50 % hmot., smykový podíl = 1,12 MPa, protažení při přetržení = 60 %.

Příklad 5

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byla připravena folie z 8,00 hmot. dílů hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvořil statistický kopolymer 60 mol. % ethylenoxidu a 40 mol. % propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1100 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 200 (složka VI), 0,457 hmot. dílů trimethylolpropanu (složka II) a 2,694 hmot. dílů bis(p-isokyanátocyklohexyl)methanu (složka III). Poměr funkčních skupin složek VI, II a III odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 1,00 : 2,00. Byla získána čirá bezbarvá fólie s následujícími parametry v rovnovážném nabotnalém stavu: obsah vody = 48 hmot. %, smykový modul = 0,85 MPa, protažení při přetržení = 95 %.

Příklad 6

Do reaktoru bylo předloženo 8,00 hmot. dílů hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvoří statistický kopolymer 80 mol. % ethylenoxidu a 20 mol. % propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1300 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 100 (složka I), 2,69 hmot. dílů bis(p-isokyanátocyklohexyl)methanu (složka III) a 10 % roztoku dibutylcindilaurátu v dioxanu a 0,001 dílů octanu draselného. Poměr složek I a II odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 2,00. Směs byla pod atmosférou dusíku a teplotě 25 °C míchána asi 20 min do rozpuštění octanu. Polymerace mezi kovovými deskami probíhala za stejných podmínek jako v příkladu 1. Byla získána čirá bezbarvá fólie s následujícími parametry v rovnovážném nabotnalém stavu: obsah vody = 52 % hmot. smykový modul = 0,99 MPa, protažení při přetržení = 60 %.

Příklad 7

V 14,90 hmot. dílech hydroxyly končeného segmentově statistického kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu o celkové střední molekulové hmotnosti 1500, jehož střední segment tvoří statistický kopolymer 80 % mol. ethylenoxidu a 20 % mol. propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 1300 a jehož oba krajní segmenty jsou homopolymery propylenoxidu o střední molekulové hmotnosti 100 (složka I), bylo při 50 °C rozpuštěno 0,42 dílu trimethylolpropanu (složka II) a roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu. Tento roztok je při pokojové teplotě kapalný a neomezeně skladovatelný. K roztoku bylo přidáno 3,646 dílu bis(p-isokyanátocyklohexyl)methanu (složka III) a 0,03 dílu dibutylcindilaurátu. Poměr funkčních skupin složek I, II a III odpovídal molárnímu poměru 1,00 : 0,50 : 1,50. Po zamíchání byla směs dávkována po 25 μ l do plastových forem o vnitřním průměru 10,7 mm a radiu 12,5 mm. Známou metodou odstředivého odlévání byla v protiproudu dusíku provedena polymerace a další běžné kontrolní operace. Byly získány měkké kontaktní čočky o následujících parametrech ve stavu rovnovážného nabotnutí fyziologickým roztokem při 25 °C: průměr 14,6 mm, středová tloušťka 0,25 mm, vrcholová lámavost -3,0 D, obsah fyziologického roztoku 63 % hmot.

P A T E N T O V E N Ā R O K Y

1. Hydrofilní síťovaný polyurethan, polymočovina nebo polyisokyanurát pro výrobu kontaktních čoček a medicínální aplikace připravitelný ze segmentově statistického oligomerního hydrofilního polyolu nebo polyaminu obecného vzorce $C(MNX)_c$, kde C je c-funkční zbytek odvozený od nízkomolekulární sloučeniny, kde $c=2-6$, M je segment tvořený statistickým kopolymerem ethylenoxidu o celkové střední číselné molekulové hmotnosti 400 až 10 000, N je segment tvořený homopolymerem propylenoxidu o střední číselné molekulové hmotnosti 0 až 2 000 a X je hydroxylová skupina případně aminoskupina, který je sesíťován.
2. Hydrofilní síťovaný polyurethan podle bodu 1 vyznačený tím, že k síťování je použit polyisokyanát, případně jeho prekursor, nebo nízkomolekulární polyfunkční sloučenina nesoucí 2 až 6 hydroxylových nebo aminových skupin v kombinaci s polyisokyanátem, přičemž polyisokyanátem je míněna sloučenina o molekulové hmotnosti menší než 1000 s alespoň 2 isokyanátovými skupinami, jako například 1,6-hexamethylendiisokyanát, cyklohexyldiisokyanát, isofofondiisokyanát, tolyldiisokyanát, bis(p-isokyanátocyklohexyl)methan, případně komerční produkt nepřesně definovaného složení a prekursorem se rozumí sloučenina s chráněnými isokyanátovými skupinami, například nitrilkarbonátovými.
3. Hydrofilní síťovaný polyurethan podle bodů 1 a 2 vyznačený tím, že síťová struktura je zprostředkována pomocí seskupení močovinných, urethanových, alofanátových, biuretových nebo isokyanurátových, případně jejich kombinací.
4. Způsob přípravy hydrofilního síťovaného polyurethanu podle bodů 1 až 3 vyznačený tím, že směs reaktantů se podrobí síťovací reakci, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru a popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, přičemž molární koncentrace reaktivních skupin výchozích složek polyfunkčního oligomeru $[H1]$, nízkomolekulární polyfunkční sloučeniny $[H2]$ a polyisokyanátu $[1]$ jsou v poměru $[H1] : [H2] = 0$ až 10 a současně $([H1] + [H2]) / [1] = 0,5$ až 3.

5. Způsob podle bodu 4 vyznačený tím, že reakce probíhá v přítomnosti katalyzátorů, například organokovového nebo aminového typu, případně jejich směsí.
6. Způsob výroby měkkých kontaktních čoček z hydrofilního síťovaného polyurethanu podle bodů 4 až 6 vyznačený tím, že kapalná reakční směs je dávkována do forem, s výhodou z termoplastické hmoty, a síťovací reakce probíhá za rotace při teplotě 20 až 150 °C.

25.04.89
Dv/Ga


ČESKOSLOVENSKÁ AKADEMIE VĚD
ÚSTAV MAKROMOLEKULÁRNÍ CHEMIE
Heyrovského nám. 2.
Praha 6 - Břevnov