



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr -----

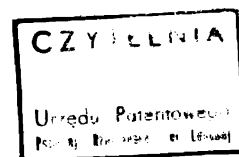
Int. Cl.³ C08G 18/10

Zgłoszono: 84 05 14 (P. 247692)

Pierwszeństwo -----

Zgłoszenie ogłoszono: 85 03 26

Opis patentowy opublikowano: 1987 04 30



Twórcy wynalazku: Danuta Sendys, Lech Frankowski, Wojciech Piątkiewicz,
Jacek Sendys

Uprawniony z patentu tymczasowego: Zakłady Tworzyw Sztucznych „Pronit”
im. Bohaterów Studzianek,
Pionki (Polska)

Sposób otrzymywania poliuretanu do zastosowań medycznych

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania poliuretanu do zastosowań medycznych, nadającego się do kontaktu z krążącą krwią lub wnętrzem organizmu.

Poliuretany, ze względu na swoje własności fizyko-chemiczne i dużą odporność na działanie płynów ustrojowych są polimerami, których znaczenie w medycynie stale rośnie. Korzystne jest stosowanie poliuretanów w miejsce polichlorku winylu w elementach przyrządów medycznych z racji swego przeznaczenia znajdujących się w długotrwałym kontakcie z organizmem, ponieważ zaletą poliuretanów jest niestosowanie do nich niskocząsteczkowych zmiękczaczy, których ilość w polichlorku winylu plastyfikowanym może sięgać do 60%. Wadą ograniczającą stosowanie tworzyw poliuretanowych jest ich skłonność do wywoływania krzepnięcia krwi na powierzchni poliuretanu.

Podejmowane są próby modyfikowania powierzchniowego elementów poliuretanowych pochodnymi heparyny, sadzą lub grafitem płatkowym, modyfikuje się także surowce wyjściowe stosowane do syntezy poliuretanu w celu nadania cząsteczce jonowego charakteru. Wszystkie te sposoby posiadają wadę, jaką jest wprowadzenie dodatkowych surowców i dodatkowych operacji modyfikowania, co komplikuje technologię i sprawia, że w przypadku zakłóceń w stosowaniu elementów z takiego tworzywa, ustalenie przyczyn bywa utrudnione.

Wspólną wadą dotychczas stosowanych tworzyw poliuretanowych jest używanie do ich produkcji surowców typowych dla innych zastosowań przemysłowych o nieodpowiedniej czystości biologicznej. Polietera stosowane do syntezy poliuretanu stabilizowane są związkami typu alkilopodstawionych fenoli i antyutleniaczami opartymi na związkach miedzi, izocyjaniany zawierają stabilizatory fotochemiczne jak trójfenylofosforyn. Wynika z powyższego, że sposoby polegające na modyfikacji powierzchni w większym stopniu kompensują ujemne własności tworzywa niż nadają mu cechy dodatnie.

Celem wynalazku jest sposób otrzymywania poliuretanu nadającego się do zastosowania w medycynie, w którym odpowiednią jakość tworzywa uzyskuje się w samym procesie syntezy, bez konieczności modyfikowania całej masy lub powierzchni stykającej się z krążącą krwią.

Według wynalazku sposób otrzymywania poliuretanu do zastosowań medycznych polega na stosowaniu oleju rycynowego o czystości farmakopealnej otrzymanego przez ekstrakcję rozpu-

szczalnikową o lepkości kinematycznej $6,3-8,8 \text{ cm}^2/\text{s}$ w temperaturze 298 K, liczbie kwasowej maksimum 1 i masie cząsteczkowej oznaczonej metodą krioskopową równą 930. Jako drugi składnik poliuretanu stosuje się dwuizocyjanian dwufenylometanu zawierający izomer orto, -para w ilości co najwyżej 2%, destylowany przed procesem otrzymywania poliuretanu.

Korzystne jest stosowanie modyfikowanych odmian dwuizocyjanianu dwufenylometanu, zawierających ugrupowania karboduimidowe jak Isonate 143 L. ponieważ są one ciekłe w temperaturze pokojowej, a ze względu na zawartość trójfunkcyjnego izocyjanianu przyspieszają szybkość sieciowania polimeru.

Poliuretan według wynalazku otrzymuje się w sposób dwustopniowy polegający na zsyntyzowaniu prepolimeru i makrodiolu w pierwszym etapie i przereagowaniu w/w substancji ze sobą w drugim etapie, przy czym obie reakcje w pierwszym etapie prowadzone są w temperaturze 343 K, natomiast reakcja makrodiolu z prepolimerem przebiega w temperaturze pokojowej. W syntezie makrodiolu stosunek grup OH do NCO mieści się w zakresie 3,5:1 do 4,5:1, korzystnie 4:1. Makrodiol i prepolimer wytwarza się stosując odwodniony olej rycynowy otrzymany w procesie destylacji azeotropowej z benzenem, dzięki czemu odwodnienie można prowadzić w niskiej temperaturze, co zapobiega utlenianiu oleju. W syntezie prepolimeru stosunek grup OH do NCO mieści się w zakresie 1:3,5 do 1:4,5 korzystnie 1:4.

Etap drugi polega na dokładnym zmieszaniu makrodiolu z prepolimerem, przy czym korzystne jest podgrzanie obu składników przed zmieszaniem. Taka mieszanina stanowi układ ciekły, gotowy do sieciowania, który wlewa się do formy. Stosunek grup OH do NCO w drugim etapie nie może być niższy niż 1:1,1 ponieważ przy mniejszej zawartości grup NCO otrzymuje się poliuretan, którego powierzchnia po utwardzeniu jest lepka.

Lepkość dynamiczna świeżo sporządzonej mieszaniny nie przekracza $1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ i jest odpowiednia do napełniania form o dosyć skomplikowanych kształtach oraz do zalewania końców włókien kapilarnych w dializatorach kapilarnych, używanych w urządzeniach „sztucznej nerki” czy separatora osocza. Czas utwardzania mieszaniny zależy od zastosowanej temperatury — w temperaturze 298 K utrata płynności następuje po dwunastu godzinach a całkowite utwardzenie po 7 dniach, w temperaturze 323 K czas utwardzania jest dwukrotnie krótszy, mimo to zaleca się sezonowanie uzyskanych wyrobów co najmniej 10 dni przed kontaktem z krwią lub wnętrzem organizmu.

Poliuretany otrzymane sposobem według wynalazku nadają się na szczeliwo lub spoiwo wszędzie tam, gdzie wymagana jest mała lepkość zestawu przed utwardzeniem, kontrolowany czas utwardzania i stabilność hydrolityczna. Zaletą tworzyw poliuretanowych według wynalazku jest łatwość wykonania takich operacji obróbki mechanicznej jak cięcie nożem zwykłym lub obrotowym, wykrawanie pod naciskiem oraz szlifowanie materiałem ściernym.

Otrzymane poliuretany są praktycznie nierozpuszczalne w żadnym rozpuszczalniku, nawet w tak dobrym rozpuszczalniku poliuretanów jak dwumetyloformamid. Odpowiednim sposobem sterylizacji wyrobów uzyskanych z nowego poliuretanu jest sterylizacja tlenkiem etylenu, promieniowaniem jonizującym, aldehydem glutarowym i jodoforami. Sposób otrzymywania poliuretanu według wynalazku ilustrują przykłady.

Przykład I.

Etap I. Otrzymywanie makrodiolu. Olej rycynowy o czystości farmakopealnej i liczbie kwasowej 0,9 odwodniono w wyparce cienkowarstwowej stosując dodatek 10% cz. wagowych benzenu cz. d. a, w temperaturze 353 K. Odwodnienie prowadzono w czasie 0,5 h. Do reaktora wprowadzono 100 g odwodnionego oleju rycynowego, do którego dodano następnie 6,75 g dwuizocyjanianu dwufenylometanu-Isonate MPO-125. Stosunek grup OH do NCO był jak 4:1. Addycję prowadzono przez 1 godzinę w temperaturze 343 K, po czym schłodzono pod azotem do temperatury pokojowej.

Otrzymywanie prepolimeru. Do reaktora wprowadzono 100 g odwodnionego oleju rycynowego i w temperaturze 343 K dodano 100 g dwuizocyjanianu dwufenylometanu. Stosunek grup OH do NCO był jak 1:4. Addycję prowadzono 1 godzinę w atmosferze azotu. Następnie dodano środek odwadniający — mirystynian izopropylu w ilości 0,1% i schłodzono do temperatury pokojowej.

Etap II. Otrzymywanie poliuretanu. Obydwa składniki poliuretanu — makrodiol i prepolimer podgrzano do temperatury 320 K a następnie zmieszano w proporcji: makrodiol 56 części, prepolimer 44 części. Stosunek grup OH do NCO był 1:1,1. Tak otrzymanym ciekłym poliuretanem zalano koniec pęku włókien kapilarnych w poliwęglanowej obudowie (element sztucznej nerki). Po

dwóch godzinach stwierdzono brak płynności. Próbkę pobraną po całkowitym utwardzeniu po 7 dniach wykazały całkowity zanik grup NCO.

Przykład II.

Etap I. Otrzymywanie makrodiolu. Do reaktora wprowadzono 100 g oleju rycynowego o temperaturze 343 K przygotowanego jak w przykl. I. Następnie dodano 8,81 g modyfikowanego dwuizocyjanianu dwufenylometanu, zawierającego ugrupowania karbodwuimidowe o nazwie handlowej Isonate 143 L produkcji firmy Upjohn Polymer. Stosunek grup OH do NCO był jak 3,5:1. Addycję prowadzono w temperaturze 343 K przez 1 godzinę. Schłodzono pod azotem do temperatury pokojowej.

Otrzymywanie prepolimeru. Do reaktora wprowadzono 100 g odwodnionego oleju rycynowego i w temperaturze 343 K dodano 108 g modyfikowanego izocyjanianu dwufenylometanu Isonate 143 L. Stosunek grup OH do NCO wynosił 1:3,5. Addycję prowadzono 1 godzinę w atmosferze azotu. Następnie dodano środek odwadniający — mirystynian izopropylu w ilości 0,1% wagowych i schłodzono do temperatury pokojowej.

Etap II. Otrzymywanie poliuretanu.

Obydwa składniki poliuretanu tzn. makrodiol i prepolimer podgrzano do temperatury 320 K przed zmieszaniem, a następnie mieszano zachowując stosunek grup OH makrodiolu do grup NCO w prepolimerze 1:1,1. W takim układzie aby otrzymać 100 cz. poliuretanu mieszano: 62 części wagowe makrodiolu, 38 części wagowe prepolimeru. Tak otrzymanym poliuretanem napełniono formę i odstawiono do utwardzenia. Po 1 godzinie stwierdzono brak płynności. Całkowite utwardzenie nastąpiło po 7 dniach. Pobrane do analizy próbki poliuretanu po całkowitym utwardzeniu wykazały zanik grup NCO.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania poliuretanu do zastosowań medycznych w reakcji oleju rycynowego z dwuizocyjanianem dwufenylometanu, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się dwustopniowo, stosując olej rycynowy o czystości **farmakopealnej** otrzymany przez ekstrakcję rozpuszczalnikową o liczbie kwasowej nie przekraczającej 1, oraz dwuizocyjanian dwufenylometanu destylowany przed reakcją, korzystnie modyfikowany dwuizocyjanian dwufenylometanu, zawierający ugrupowania karbodwuimidowe, a w pierwszym etapie otrzymuje się makrodiol z oleju rycynowego i dwuizocyjanianu dwufenylometanu przy stosunku grup OH do NCO zakresie 3,5:1 do 4,5:1, korzystnie 4:1 oraz prepolimer z oleju rycynowego i dwuizocyjanianu dwufenylometanu przy stosunku grup OH do NCO 1:3,5 do 1:4,5, korzystnie 1:4 i reakcję prowadzi się w temperaturze 343 K w atmosferze azotu, następnie w drugim etapie miesza się makrodiol z prepolimerem tak aby stosunek grup OH do NCO nie był niższy niż 1:1,1.