



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **251 565 A1**4(51) C 08 G 18/72
C 08 G 18/36**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 08 G / 293 055 5	(22)	29.07.86	(44)	18.11.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Synthesewerk Schwarzheide – Kombinat SYS, Schwarzheide, 7817, DD
(72)	Knorr, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Neumann, Gert, Dr. Dipl.-Chem.; Wust, Manfred, Dipl.-Chem.; Voigt, Kerstin; Weigelt, Gerlinde, DD

(54) Verfahren zur Herstellung physiologisch unbedenklicher Polyurethanformstoffe

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von in der Medizintechnik anwendbaren Polyurethanen, die sich besonders zum Einbetten von Hohlfasern in Dialysatoren und zur Herstellung von medizintechnischen Artikeln, Knochenzement u. dgl. eignen. Ziel der Erfindung ist es, physiologisch unbedenkliche Polyurethanformstoffe katalysatorfrei bei einer Temperatur unter 60 °C verbunden mit kurzen Formstandszeiten herzustellen. Erfindungsgemäß werden hochreaktive, niedrig viskose und lagerstabile Mischprepolymere als Isocyanatkomponente, bestehend aus festen, hochreaktiven, aromatischen Diisocyanaten und weniger reaktiven, flüssigen Diisocyanaten im Gewichtsverhältnis 1:5 bis 5:1, mit Polyolen bei Temperaturen unter 60 °C und kurzer Reaktionszeit katalysatorfrei umgesetzt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung physiologisch unbedenklicher Polyurethanformstoffe mit einer hohen chemischen Reinheit und einer niedrigen Verarbeitungstemperatur, anwendbar in der Medizintechnik, **dadurch gekennzeichnet**, daß hochreaktive, niedrig viskose und lagerstabile Mischprepolymere als Isocyanatkomponente, bestehend aus festen, hochreaktiven aromatischen Diisocyanaten und weniger reaktiven, flüssigen Diisocyanaten im Gewichtsverhältnis 1:5 bis 5:1, mit Polyolen bei Temperaturen unter 60°C und kurzer Reaktionszeit katalysatorfrei umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als feste, hochreaktive, aromatische, mehrkernige Diisocyanate, wie Methylen-bis(4-phenylisocyanat oder Naphthylendiisocyanat-(1,5) eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als weniger reaktive flüssige Diisocyanate Toluylendiisocyanat, Hexamethylendiisocyanat oder andere aliphatische beziehungsweise cycloaliphatische Diisocyanate verwendet werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Polyole Rizinusöl und/oder dessen Umesterungsprodukte, hochreine Polyester oder nur Polytetrahydrofuranpolyether zur Reaktion gebracht werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in der Medizintechnik anwendbaren Polyurethanen durch Umsetzung von Polyisocyanaten und Polyolen bei niedrigen Temperaturen. Derartige Polyurethane eignen sich insbesondere zum Einbetten von Hohlfasern in Dialysatoren und zur Herstellung von medizintechnischen Artikeln, wie Herzschrittmacher und zur Bindung von Biokeramikbeschichtungen auf Endoprothesen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verwendung von Polyurethanen zur Herstellung von in der Medizintechnik einsetzbaren Formstoffen, insbesondere als Einbettwerkstoff für Hohlfasern in Dialysatoren, ist bekannt und wird aufgrund der einfachen Handhabung von Polyurethan-Vergußmassen sowie deren geringer Schrumpfung während des Aushärtungsprozesses als besonders vorteilhaft beschrieben.

Bisher sind folgende Polyurethansysteme speziell zur Einbettung von Hohlfasern bekannt:

- Katalysatorfreie Vergußmasse aus einem 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat — oder Toluylendiisocyanat-Prepolymeren mit NCO-Endgruppen und Rizinusöl beziehungsweise Rizinusölumesterungsprodukten mit einer Funktionalität oberhalb 3 (US-PS 3962094).
- Katalysatorfreie Vergußmasse aus einem Prepolymer auf Basis 4,4'-Diphenylmethan-, Toluyl- oder Phenylendiisocyanat, Rizinusöl und Polyoxypropylenglykol sowie eines estergruppenhaltigen Vernetzer (DE-PS 2749491).
- Katalysatorfreie Vergußmasse aus Polyoxypropylenglykol, Polyethertriol, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel aus Esterbasis (DE-PS 2749491).
- Katalysatorfreie Vergußmasse aus einem Polyester dibasischer Carbonsäuren mit difunktionellen Alkoholen, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel auf Esterbasis (DE-PS 2749491).
- Katalysatorfreie Vergußmasse aus Rizinusöl, Glykolester einer Hydroxycarbonsäure, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel aus zwei- oder dreiwertigem Alkohol und einer aliphatischen Hydroxy- oder Epoxycarbonsäure (DE-PS 2749491).
- Katalyse beim Verguß von Hohlfaserdialysatoren durch Zinnschwefelverbindungen, wobei Toluylendiisocyanat eingesetzt wird (DD 155177).

Wie bei allen für medizinische Zwecke eingesetzten synthetischen Werkstoffen, ist ebenso bei diesen Polyurethanen das besondere Problem der physiologischen Unbedenklichkeit zu beachten. Zur Realisierung der bestehenden Forderung hinsichtlich der physiologischen Unbedenklichkeit, die sich unter anderem in der Reinheit eines wäßrigen Auszugs der Polymerwerkstoffe dokumentiert, wird für die Herstellung von entsprechend geeigneten Polyurethanen auf die Verwendung von hochreinen Ausgangsstoffen orientiert. In diesem Zusammenhang hat die Anwendung von hydroxylgruppenhaltigen Naturstoffen, wie Rizinusöl, wegen ihrer natürlichen Reinheit besondere Bedeutung erlangt. Der Nachteil bei derartigen hochreinen und katalysatorfreien Systemen besteht allerdings in den für die Herbeiführung der Aushärtung des Polyurethans anzuwendenden Reaktionsbedingungen. In der Regel sind hierzu Aushärtungstemperaturen oberhalb 65°C erforderlich, wobei selbst bei solchen Temperaturen noch Aushärtungszeiten von beispielsweise 8 Stunden bei 75°C beziehungsweise 4 Stunden bei 100°C, notwendig und üblich sind.

Als ein Mangel im Hinblick auf die anzuwendende Temperatur-Zeit-Belastung während der Aushärtung der bekannten Polyurethan-Vergußmassen stellt sich das hohe Risiko bei der üblichen Einbettung von Hohlfasern auf Cellulosebasis in Dialysatoren dar. Schon bei Temperaturen von etwa 80°C bis 85°C erfährt dieses Fasermaterial eine irreversible schädigende Veränderung, die wiederum eine signifikante Verschlechterung der Dialyseeigenschaften zur Folge hat. Arbeitet man in Gegenwart von Katalysatoren, um die Temperatur-Zeit-Bedingungen während des Härtungsprozesses günstiger zu gestalten, so zeigt sich, daß die Verwendung von für die Polyurethanbildung üblichen Reaktionsbeschleunigern, wie 1,4-Diazabicyclo 2,2,2 Octan, Triethylamin und dessen Homologe, tertiäre Aminoalkohole beziehungsweise -phenole, Dimethylpiperazin, Alkylmorpholine sowie Dibutylzinndiacetat und Dibutylzinndichlorid, den Forderungen der pharmazeutischen Reinheitsprüfung nicht genügen. Diese Katalysatoren sind aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit im wäßrigen Auszug der Polyurethane nachweisbar. Obwohl die in DD 155777 aufgeführten Zinn-Schwefel-Katalysatoren eine Absenkung der Verarbeitungstemperatur unter 65°C zulassen und physiologische Unbedenklichkeit des Polyurethanformstoffes gewährleisten, ist eine weitere Absenkung der Verarbeitungstemperatur nicht möglich, da die katalytische Aktivität unterhalb von 55°C so stark abnimmt, daß Formstandzeiten unter 30 min nicht mehr erreicht werden können.

Darüber hinaus ist aus der Literatur bekannt, daß 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat (MDI) eine wesentlich höhere Reaktivität besitzt als Toluylendiisocyanat, so daß in den katalysatorfreien Formulierungen (US-PS 3962094), (DE-PS 2749491) bei Verwendung von MDI kürzere Formstandzeiten erreicht werden. Als Nachteil besitzen die Prepolymere auf Basis von MDI bei geringem MDI-Überschuß eine sehr hohe Viskosität, die eine Verarbeitungstemperatur oberhalb 70°C erfordert, während geringer viskose Produkte aufgrund des einzusetzenden MDI-Überschusses nicht lagerstabil sind, weil es zur Kristallisation des gelösten MDI kommt. Eine noch höhere Reaktivität weist 1,5-Naphthylendiisocyanat auf, wobei niedrige Viskosität und Lagerstabilität noch schwieriger als mit MDI zu erreichen sind.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, Polyurethanformstoffe für medizinische Zwecke zu entwickeln, die es ermöglichen, bei niedrigen Temperaturen beispielsweise Zellulosehohlfasern in Dialysatoren katalysefrei und mit hoher Aushärtungsgeschwindigkeit einzubetten. Darüber hinaus sollen sich die Formstoffe für weitere medizinische Einsatzzwecke wie Knochenzement und Formteile mit großer Biokompatibilität eignen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, physiologisch unbedenkliche Polyurethanformstoffe katalysatorfrei bei einer Temperatur unter 60°C verbunden mit kurzen Formstandszeiten herzustellen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß physiologisch unbedenkliche Polyurethanformstoffe durch Umsetzung eines hochreaktiven, niedrig viskosen und lagerstabilen Mischprepolymers als Isocyanatkomponente, bestehend aus festen, hochreaktiven aromatischen Diisocyanaten und weniger reaktiven, flüssigen Diisocyanaten, mit Polyolen bei Temperaturen unter 60°C und kurzer Reaktionszeit katalysatorfrei hergestellt werden.

Als hochreaktive feste Diisocyanate werden erfindungsgemäß mehrkernige aromatische Diisocyanate wie Methylen-bis(4-phenylisocyanat (MDI) oder Naphthylendiisocyanat-(1,5) (NDI) und als weniger reaktive, flüssige Diisocyanate Toluylendiisocyanat (TDI), Hexamethylen-diisocyanat (HDI) oder auch andere aliphatische beziehungsweise cycloaliphatische Diisocyanate eingesetzt.

Die Herstellung der gemischten Prepolymere erfolgt nach üblichen technologischen Richtlinien bei einer optimalen Fahrweise mit einer Temperatur von 80 ± 5°C, wobei für medizinische Zwecke geeignete Polyole wie Rizinusöl und/oder dessen Umesterungsprodukte, hochreine Polyester oder auch nur Polytetrahydrofuranpolyether zum Einsatz kommen. Erfindungsgemäß werden die festen, hochreaktiven aromatischen Diisocyanate zu den weniger reaktiven flüssigen Diisocyanaten im Gewichtsverhältnis von 1:5 bis 5:1, vorzugsweise 1:1, eingesetzt. Die Erfindung hat den Vorteil, daß die Polyurethanformstoffe chemisch sehr rein und damit physiologisch unbedenklich sind. Trotz des Fehlens eines Katalysators wird eine hohe Reaktivität erreicht. Da auch die Verarbeitungstemperatur niedrig liegt und je nach Zusammensetzung der Gewichtsverhältnisse der Isocyanatkomponente bei Körpertemperatur liegt, ist beispielsweise die Verwendung als Knochenzement erst möglich.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

75 Teile Toluylendiisocyanat und 75 Teile 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat werden mit einer Temperatur von 40°C bis 45°C in einem Kolben durch Rühren homogenisiert. Anschließend werden 37,5 Teile Rizinusöl und 37,5 Teile eines linearen Polyesteralkohols mit einer OH-Zahl 56 ± 2 zugegeben und das Gemisch 30 min bei 60°C gerührt. Danach erfolgt die Zugabe von nochmals 37,5 Teilen Rizinusöl und 37,5 Teilen des Polyesteralkohols. Nach dreistündigem Rühren bei einer Temperatur von 80 ± 5°C ist die Polyurethanreaktion abgeschlossen und man erhält ein klares Prepolymer mit einem NCO-Gehalt von 16,5% und einer Viskosität von 150 mPas bei 75°C. Das erhaltene Prepolymer wird mit einer hydroxylhaltigen Komponente mit einer OH-Zahl von 290, synthetisiert aus Rizinusöl, Adipinsäure und Trimethylolpropan, umgesetzt, wobei das Verhältnis beider Komponenten der PUR-Kennzahl 130 entspricht. Die Gebrauchsdauer des Systems beträgt bei einer Ausgangstemperatur beider Komponenten von 50°C 13 min, bei einer Ausgangstemperatur von 55°C 10,5 min.

Zur Bestimmung der Gebrauchsdauer diente ein Gerät, das nach dem Prinzip eines Rotationsviskosimeters arbeitet. Statt des Rotationszylinders wurde ein Doppelankerrührer verwendet. Es wird die Zeit bis zum Erreichen eines bestimmten Widerstandes, der einer Viskosität von ca. 80000 mPas entspricht, gemessen.

Die physiologische Unbedenklichkeit des auf diese Weise hergestellten Polyurethans wird u. a. durch die Reinheit eines wäßrigen Auszugs bestimmt. Die Bestimmung der reduzierenden Verunreinigungen und des Verdampfungsrückstandes erfolgte entsprechend den Festlegungen des Arzneimittelbuches der DDR. Der Verdampfungsrückstand beträgt 3,2 mg. Die reduzierenden Verunreinigungen in ml 0,01 n KMnO_4 -Lösung betragen 0,85. Dieses System eignet sich besonders zum Einbetten von Cellulosehohlfasern in Dialysatoren mit Komponententemperaturen von 50°C, wobei eine günstige ökonomische Zentrifugenlaufzeit von 25 min realisiert werden kann. Das beschriebene Prepolymer weist auch nach 12 Monaten unter Luftabschluß keinerlei Kristallisationserscheinungen auf.

Beispiel 2

Herstellung des Prepolymeren analog Beispiel 1, jedoch werden 30 Teile Toluylendiisocyanat und 140 Teile 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat vorgelegt. Das erhaltene Prepolymer weist einen NCO-Gehalt von 14,9% und eine Viskosität von 200 mPas bei 75°C auf. Bei der Umsetzung mit der im Beispiel 1 angegebenen hydroxylhaltigen Komponente wird bei einer Kennzahl von 120 und einer Komponententemperatur von 50°C eine Gebrauchsdauer von 11,5 min erzielt. Der Verdampfungsrückstand eines wäßrigen Auszuges beträgt 3,4 mg und die reduzierenden Verunreinigungen belaufen sich auf 1,0 ml 0,01 n KMnO_4 -Lösung. Dieses Prepolymer eignet sich vorrangig zum Einbetten von Hohlfasern in Dialysatoren mit einer Komponententemperatur von 50°C.

Beispiel 3

Das nach Beispiel 1 hergestellte Prepolymer wird mit einem Gemisch aus Neopentylglykol und Trimethylolpropan umgesetzt, wobei die Kennzahl 110 eingehalten wird. Die OH-haltige Komponente wird vorher mit getrocknetem Ca-apatit (380 Teile auf 100 Teile OH-haltige Komponente) in einem Knetter innig vermischt. Die Vermischung beider Komponenten erfolgt bei 30°C. Das so erhaltene Polyurethan kann als Knochenklebstoff (Knochenzement), insbesondere für die Einbettung von Hüftgelenkendprothesen verwendet werden. Diese Mischung härtet bei 37°C innerhalb von 40 min aus.

Beispiel 4

151 Teile Naphthylendiisocyanat-1,5 und 129 Teile Hexamethylendiisocyanat werden mit 667 Teilen entwässertem Polytetrahydrofuran mit einem mittleren Molekulargewicht von 1000 nach allgemein bekannten technologischen Parametern zu einem Prepolymeren umgesetzt. Das erhaltene, auch bei Raumtemperatur homogene, Prepolymer weist einen NCO-Gehalt von 4,9% auf. Das Prepolymer kann bei einer Temperatur unter 60°C mit Butandiol-1,4 umgesetzt werden. Bei einer Kennzahl von 102 erhält man ein thermoplastisches Material, welches für medizinische Anwendungsfälle, wie Katheter und biokompatible Beschichtungen, geeignet ist.

Beispiel 5

100 Teile des nach Beispiel 4 hergestellten Prepolymeren werden mit 5 Teilen Trimethylolpropan bei 45°C innig verrührt. Die nach kurzer Zeit klar aussehende Mischung kann bei 50°C bis 60°C zu elastischen medizinisch anwendbaren Polyurethanbeschichtungen für temperaturempfindliche, elektronische Vorrichtungen, wie Innenohrstimulatoren, Herzschrittmacher und ähnliche, verarbeitet werden. Ein Verdampfungsrückstand von weniger als 1 mg und ein Verbrauch von 0,2 ml 0,01 n KMnO_4 für die im wäßrigen Extrakt enthaltenen reduzierenden Verunreinigungen charakterisieren eine besonders hohe chemische Reinheit.