

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäÙ § 29 Absatz 1 des Patentgesetzes

ISSN 0433-6461

(11)

155 777

Int.Cl.³

3(51) C 08 G 18/24

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

21) WP C 08 G/ 218 668

(22) 28.01.80

(45) 07.07.82

- 71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN;DD;
 72) THIELE, LOTHAR,DR. DIPL.-CHEM.;BECKER, ROBERT,DR. DIPL.-CHEM.;
 NEUMANN, GERT,DR. DIPL.-CHEM.;KNORR, GOTTFRIED,DR. DIPL.-CHEM.;DD;
 TRENTSCH, GUENTHER,DR. DIPL.-CHEM.;DD;
 73) siehe (72)
 74) ADW DER DDR, ZENTRALINST. F. ORG. CHEMIE, BUERO F. PATENT- U. NEUERERWESEN,
 1199 BERLIN, RUDOWER CHAUSSEE 5

54) VERFAHREN ZUR EINBETTUNG VON CELLULOSEHOHLFASERN IN DIALYSATOREN

57)Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einbettung von Cellulosehohlfasern in Dialysatoren mit durch Zinn-Schwefel-Verbindungen katalysierten Polyurethanen. Durch den erfindungsgemäÙen Zusatz von Verbindungen der allgemeinen Formeln in das GieÙharzsystem aus einer aromatischen Isocyanatverbindung und einem Polyol auf Rizinolsäurebasis, dem ggf. weitere Polyäther-, Polyester- bzw. Polyetheresteralkohole zugemischt wurden, gelingt die Polyurethansynthese unter technisch äuÙerst guenstigen Reaktionsbedingungen; Haertung bis zur Entformung in weniger als 60 Minuten bei Temperaturen bis 65 °C. Die erhaltenen zaehelastischen Polymerprodukte haben sich als physiologisch unbedenklich erwiesen und beeintraehtigen als Einbettmaterial fuer Cellulosehohlfasern deren ueberaus vorteilhafte Dialyseeigenschaften in keiner Weise. - Formeln -

Titel der Erfindung

Verfahren zur Einbettung von Cellulosehohlfasern in Dialysatoren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einbettung von Hohlfasern auf Cellulosebasis in Dialysatoren mit durch Zinn-Schwefel-Verbindungen katalysierten Polyurethanen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verwendung von Polyurethanen als Einbettwerkstoff für Hohlfasern in Dialysatoren ist bekannt und wird auf Grund der einfachen Handhabung von Polyurethan-Vergußmassen sowie deren geringer Schrumpfung während des Aushärtungsprozesses als besonders vorteilhaft beschrieben. Bisher werden folgende Polyurethansysteme zur Einbettung von Hohlfasern vorgeschlagen:

- katalysatorfreie Vergußmasse aus einem 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat- oder Toluylendiisocyanat-Präpolymer mit NCO-Endgruppen und Rizinusöl beziehungsweise Rizinusölmesterungsprodukten mit einer Funktionalität oberhalb 3 (US-PS 3 962 094),
- katalysatorfreie Vergußmasse aus einem Präpolymer auf Basis 4,4'-Diphenylmethan-, Toluylen- oder Phenylendiisocyanat, Rizinusöl und Polyoxypropylenglykol sowie einem estergruppenhaltigen Vernetzer (DE-PS 2 749 491),

- katalysatorfreie Vergußmasse aus einem Polyester dibasischer Carbonsäuren mit difunktionellen Alkoholen, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel auf Esterbasis (DE-PS 2 749 491),
- katalysatorfreie Vergußmasse aus Polyoxypropylenglykol, einem Polyethertriol, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel auf Esterbasis (DE-PS 2 749 491),
- katalysatorfreie Vergußmasse aus Rizinusöl, Glykolester einer Hydroxycarbonsäure, Arylendiisocyanat und einem Härtungsmittel aus zwei- oder dreiwertigem Alkohol und einer aliphatischen Hydroxy- oder Epoxycarbonsäure (DE-PS 2 749 491),
- katalysatorfreie Vergußmasse aus einem Präpolymer mit NCO-Endgruppen auf Basis Rizinusöl, Trimethylolpropan und aromatischem Diisocyanat sowie einem Vernetzer aus Rizinusöl beziehungsweise Rizinusöl und Trimethylolpropan (DE-PS 2 813 179),
- Vergußmasse aus einem NCO-gruppenhaltigen Präpolymer und einem Polyol auf Basis Rizinusöl, Rizinolsäureester, Polyetherpolyol oder OH-terminiertem Polybutadien mit N,N,N',N'-Tetrakis(2-hydroxypropyl)ethylendiamin (DE-PS 2 749 973),
- Vergußmasse aus einem Präpolymer mit NCO-Endgruppen aus Rizinusöl, Polyetherpolyol und vorzugsweise aromatischem Diisocyanat sowie einem Vernetzer aus Polyetherpolyol, Polyether mit endständigen primären Aminogruppen und N,N,N',N'-Tetrakis(2-hydroxypropyl)ethylendiamin oder Diisopropanolamin als Katalysator (DE-PS 2 914 043).

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 über einer Stunde, beispielsweise 8 Stunden bei 75 °C beziehungsweise 4 Stunden bei 100 °C, notwendig und üblich sind.

Dies gilt auch dann, wenn dem Polyurethansystem synthetisierte Polyolkomponenten, wie Polyether- oder Polyesteralkohole u. a., beigelegt sind, da diese Produkte zuvor von synthesebedingt enthaltenen beziehungsweise entstandenen katalytisch wirkenden Verunreinigungen durch zumeist aufwendige Reinigungsoperationen zum Erreichen der physiologischen Mindestanforderungen befreit werden müssen. Als ein weiterer 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 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, Dialkylpiperazin, Alkylmorpholine sowie Dibutylzinn-diacetat und Dibutylzinndichlorid, den Forderungen der pharma-

zeutischen Reinheitsprüfung nicht genügen. Diese Katalysatoren sind auf Grund ihrer Wasserlöslichkeit im wäßrigen Auszug der Polyurethane nachweisbar und übertragen darüber hinaus in störender Weise ihren teilweise äußerst unangenehmen und widerwärtigen Geruch auf das polymere Endprodukt. Gleichermäßen ungeeignet sind die für die Polyurethan-Schaumstoffherstellung vorgeschlagenen Katalysatorkombinationen aus Zinn- Schwefel-Verbindungen und tert. Aminen (DE-PS 2 657 413, 2 613 919, 2 537 568) beziehungsweise Alkalimetallsalzen (DE-PS 2 641 734).

Des weiteren haben sich auch die bekannten einbaufähigen Aminkatalysatoren, wie N,N,N',N'-Tetrakis(2-hydroxypropyl)-ethyldiamin und Diisopropanolamin, aber auch Triethanolamin, Dimethylethanolamin, Imidazol und die nach DE-PS 1 089 164 vorgeschlagenen Katalysatoren vom Typ N,N'-Bis(hydroxyalkyl)piperazin, wenn letztere auch zur Bildung geruchloser Polyurethane führen, für die Herstellung von in Hohlfaserdialysatoren anwendbaren Polyurethanen als nicht brauchbar gezeigt. Sie katalysieren, zusätzlich durch ihren hydrophilen Charakter begünstigt, bevorzugt die Isocyanat-Wasser-Reaktion, so daß auf Grund eingebrachten Wassers in das Reaktionssystem durch Kohlendioxidentwicklung blasenhaltige Polyurethane resultieren. Da Cellulosehohlfasern stets Adsorptionswasser anhaftet, ist deren Einbettung in Polyurethansysteme mit den bezeichneten Reaktionsbeschleunigern wenig vorteilhaft. Außerdem haben die einbaufähigen, primäre Hydroxyl-beziehungsweise sekundäre Aminogruppen tragenden Katalysatoren Triethanolamin, Dimethylethanolamin und Imidazol die unerwünschte Eigenart, durch ihren schnellen Einbau in das Polymergerüst deaktiviert zu werden. Folglich nimmt die katalytische Wirkung dieser Verbindungen in Polyurethansystemen während der Reaktion signifikant ab. Der Einsatz monofunktionseller einbaufähiger Aminkatalysatoren ist insbesondere auch auf Grund des möglichen Entstehens niedermolekularer, wasserlöslicher Bestandteile im Polymeren nicht zu empfehlen. Letztlich führen die üblichen einbaufähigen

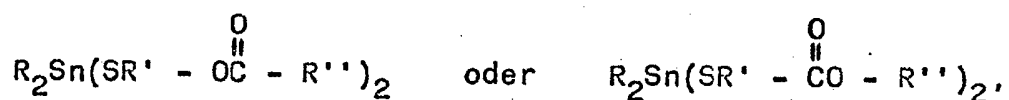
Aminkatalysatoren zu einer Hydrophilierung des Polyurethans. Damit nimmt beim Kontakt dieser Produkte mit Wasser ihr Quellverhalten deutlich zu, und es resultiert ein Abfall der physikalisch-mechanischen Eigenschaften.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, durch die Verwendung von speziellen katalytisch wirksamen Verbindungen die Polyurethansynthese unter derart technisch vorteilhaften Bedingungen, insbesondere hinsichtlich des Temperatur-Zeit-Bereiches, realisieren zu können, daß die gewonnenen Polymerprodukte unter Beachtung der geforderten physiologischen Unbedenklichkeit als Einbettwerkstoff von Cellulosehohlfasern in Dialysatoren bei uneingeschränkter Aufrechterhaltung der Dialyseeigenschaften geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht mittels eines Verfahrens zur Einbettung von Cellulosehohlfasern in Dialysatoren mit durch Zinn-Schwefel-Verbindungen katalysierten Polyurethanen, indem erfindungsgemäß die Cellulosehohlfasern mit einem Polyurethan-Gießharz aus einer aromatischen Isocyanatverbindung und einem Polyol auf Rizinolsäurebasis in Gegenwart von Verbindungen der allgemeinen Formel



in denen R und R'' Alkyl, R' Alkylen bedeuten und für $R \geq 8$, für $R' \geq 1$ und für $R'' \geq 4$ Kohlenstoffatome stehen, mit einer Konzentration zwischen 0,001 und 0,1 Masse% Zinn, bezogen auf das Polyurethansystem, bei Temperaturen im Bereich zwischen 20 und 80 °C, vorzugsweise bis 65 °C, in ein Gehäuse eingebettet werden.

Geeignete Vertreter der erfindungsgemäß eingesetzten Reaktionsbeschleuniger sind Dioctylzinn-bis(thioethylenglykol-2-ethylhexoat), Dioctylzinn-bis(thioethylenglykollaurat), Dioctylzinn-bis(thiolatoessigsäure-2-ethylhexylester),

Diocetylzinn-bis(thiolatoessigsäurehexylester) sowie Diocetylzinn-bis(thiolatoessigsäurelaurylester).

Für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich grundsätzlich alle Polyurethanreaktionsgemische, die zu in der Medizintechnik anwendbaren Polyurethanen, bestehend aus einer Isocyanat- und einer Polyolkomponente, führen. Vorteilhaft wird die Synthese der Polyurethane in Gegenwart der erfindungsgemäß gekennzeichneten Zinnverbindungen bei einem Äquivalentverhältnis der Reaktionspartner - Isocyanat und Polyol - von 1 : 1 durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen liegen während einer Härtungsdauer, die in jedem Fall die Entformbarkeit der Polyurethane ermöglicht, unterhalb 60 Minuten im allgemeinen zwischen 30 und 70 °C.

Als Isocyanatkomponenten sind beispielsweise alle herkömmlichen aromatischen Di- beziehungsweise Triisocyanate, wie 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat, Toluylendiisocyanat und 4,4',4''-Triphenylmethantriisocyanat, sowie deren Mischungen mit aliphatischen Diisocyanaten, wie Hexamethylen-diisocyanat und Isophorondiisocyanat, zu nennen.

Als Polyolkomponente für die Polyurethanreaktion kommen Rizinusöl sowie Ester der Rizinolsäure oder Hydroxystearinsäure mit tri- und höherfunktionellen Alkoholen, wie Rizinolsäuretrimethylolpropanester, Rizinolsäurepentaerythritester und Hydroxystearinsäuretrimethylolpropanester, in Betracht. Diese Polyole können gegebenenfalls in Mischung mit Polyetheralkoholen auf Basis Ethylenoxid, Propylenoxid beziehungsweise Tetrahydrofuran, Mischpolymerisaten aus Ethylen- und Propylenoxid und/oder mit Polyesteralkoholen aus Dicarbonsäuren, wie Adipinsäure, Phthalsäure und deren Anhydrid sowie Maleinsäure und deren Anhydrid, und mehrwertigen Alkoholen, zum Beispiel Ethylen- beziehungsweise Propylenglykol und deren Homologe, Butandiole, Hexandiol-(1.6), Neopentylglykol, Glyzerol, Trimethylolpropan, Hexantriol, Pentaerythrit und Zuckeralkohole eingesetzt werden.

Vorteilhaft lassen sich die erfindungsgemäß gekennzeichneten Zinn-Schwefel-Verbindungen mit der Polyolkomponente in das als Einbettwerkstoff vorgesehene Polyurethansystem einbringen. Dabei können gegebenenfalls auch solche Um- beziehungsweise Veresterungsprodukte der Naturstoffe in die vorgeschlagene Polyurethansynthese eingebracht werden, die die erfindungsgemäß gekennzeichneten Zinnkatalysatoren von ihrer Herstellung her bereits enthalten.

Die gemäß der Erfindung vorgeschlagenen Polyurethane präsentieren sich als zähelastische, blasenfreie Polymerprodukte, die sich auf Grund ihrer technisch äußerst vorteilhaften Synthesebedingungen hinsichtlich Temperatur und Zeit sowie ihres ausgezeichneten physiologischen Verhaltens für den Einsatz als Einbettwerkstoff für Cellulosehohlfasern in Dialysatoren eignen. Die im Rahmen der pharmazeutischen Prüfung gefundene physiologische Unbedenklichkeit der Polymerprodukte, für die als wichtige und leicht zu bestimmende Kriterien nur die herausgelösten reduzierend wirkenden Substanzen, der Nachweis von Zinnverbindungen sowie die Masse des Verdampfungsrückstandes des wäßrigen Auszugs nach 16stündiger Behandlung bei Temperaturen um 70°C - gemäß den geltenden Forderungen nach 2. Arzneimittelbuch der DDR über Gegenstände aus Plaste und Elaste für den Einsatz in der Medizintechnik - genannt werden, dokumentiert, daß mit der Verwendung der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Katalysatoren die Eigenschaften der synthetisierten Polyurethaneinbettwerkstoffe in keiner Weise nachteilig beeinflußt werden. Die Untersuchung eingebetteter Hohlfasern ergab darüber hinaus einen engen Kontakt zwischen Einbettwerkstoff und Hohlfasermaterial, wobei die ursprüngliche Fasergeometrie und die Anordnung der Faserenden im Polyurethan aufrechterhalten blieben. Des weiteren zeigte sich auch hinsichtlich der Dialyseeigenschaften eingebetteter Cellulosehohlfasern keinerlei Beeinträchtigung.

Ausführungsbeispiele

Beispiele 1 bis 8

Je 1 Äquivalent Diisocyanat wird mit der äquivalenten Menge Polyolkomponente vermischt, in die zuvor die Menge Zinnkatalysator eingetragen wird, und sodann erfolgt die Aushärtung. Die Rezepturen der untersuchten Polyurethanreaktionsgemische sowie die verfahrenstechnische und pharmazeutische Charakterisierung der Polyurethane sind in den tabellarischen Übersichten 1 und 2 zusammengefaßt. Zum Vergleich wird jeweils ein unkatalysiertes System (Tabelle 2) gegenübergestellt. Die Beispiele 5 bis 8 (Tabelle 1 und 2) beinhalten die Verwendung bekannter Amin- beziehungsweise Zinnkatalysatoren.

Die nachfolgende Übersicht veranschaulicht die Gebrauchsdauer und Gelzeit in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen am System Toluylendiisocyanat, Rizinusöl mit Hexantriol und 0,016 Masse% Zinn als Dioctylzinn-bis(thioethylenglykol-2-ethylhexoat).

	Gebrauchsdauer in min	Gelzeit in min
50 °C	23	60
55 °C	15	35
60 °C	12	20
65 °C	8	11

Zur Bestimmung der Gebrauchsdauer diene ein Gerät, das nach dem Prinzip eines Rotationsviskosimeters arbeitet. Es besteht aus einem von einem Elektromotor angetriebenen rotierenden Metallstab, der in die zu untersuchende Reaktionsmischung eintaucht. Nach Erreichen eines bestimmten Widerstandes, der einer konstanten Viskosität von etwa 80 000 mPas entspricht, schaltet sich das Gerät automatisch ab.

Zur Gelzeitbestimmung diene eine einfache Apparatur aus einem senkrecht aufgestellten Glasrohr, in dem ein Metallkolben bewegt werden kann. Tropft bei dieser Bewegung das Polyurethan nicht mehr von diesem Kolben ab, d. h. werden Fäden gezogen, ist der Gelpunkt erreicht.

Wie aus der Tabelle 2 zu ersehen ist, weisen die unter Zusatz bekannter Katalysatoren hergestellten Polymere der Vergleichsbeispiele 6 bis 8 (Tabelle 1) einen deutlich oberhalb 4,0 mg liegenden Verdampfungsrückstand und ebenfalls einen auffallend höheren Gehalt an reduzierend wirkenden Verunreinigungen im wäßrigen Auszug auf, wobei der Zinnachweis für die Rezepturen 7 und 8 im Unterschied zu den Rezepturen 1 bis 5 zusätzlich noch positiv ausfällt.

Der Hinweis zur Entformbarkeit der erfindungsgemäß synthetisierten Polyurethane nach maximal einer Stunde soll anhand der Angaben zur Gebrauchsdauer und Gelzeit verdeutlicht werden. Bei Vergießungen zu Formkörpern und gleichermaßen bei der Herstellung von Dialysezellen ist festzustellen, daß die auf der Grundlage der genannten Rezepturen gewonnenen Polyurethane bei Gelzeiten zwischen 20 und 25 Minuten, was einer Reaktionstemperatur um 60 °C entspricht, nach 50 bis maximal 60 Minuten in jedem Fall klebfrei entformt werden können.

Tabelle 1

Rezepturen der getesteten Polyurethane

Rezeptur	Isocyanat	Polyolkomponente	Katalysator
1	4,4'-Diphenylmethandiisocyanat	Rizinusöl mit Trimethylolpropan	Diöctylzinnbis(thioethylglykollaurat)
2	Toluylendiisocyanat (2,4 u. 2,6 Isomengemisch) 80 : 20	Rizinusöl mit Polyether aus Glycerin und Propylenoxid	Diöctylzinnbis(thioethylglykol-2-ethylhexoat)
3	Toluylendiisocyanat	Rizinusöl mit Trimethylolpropan	Diöctylzinnbis(thioethylglykol-2-ethylhexoat)
4	Toluylendiisocyanat	katalysatorhaltiges Umesterungsprodukt aus Rizinusöl und Trimethylolpropan	Diöctylzinnbis(thiolatoessigsäurehexylester)
5	Toluylendiisocyanat	Rizinusöl mit Trimethylolpropan	Diöctylzinnbis(thiolatoessigsäure-2-ethylhexylester)
6	4,4'-Diphenylmethandiisocyanat	Rizinusöl mit Trimethylolpropan	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
7	4,4'-Diphenylmethandiisocyanat	Rizinusöl mit Trimethylolpropan	Dibutylzinn-diacetat
8	4,4'-Diphenylmethandiisocyanat	Rizinusöl mit Trimethylolpropan	Dibutylzinn-diöctoat

Das Äquivalentverhältnis -NCO : -OH beträgt bei allen Rezepturen 1 : 1.

Tabelle 2

Verfahrenstechnische und pharmazeutische Charakterisierung der Polyurethane

Rezeptur gemäß Tab. 1	Temp. in °C	Sn-Menge bez. auf PUR in Masse%	Gebrauchs- dauer in min	Gelzeit in min	Sn-Nachweis x)	reduzierende Verunreinigungen in ml 0,01 N KMnO ₄ -Lösung	Verdampfungs- rückstand in mg
1	45	-	220	-	-	1,20	3,0
1	45	0,028	29	52	negativ	1,40	3,1
2	32	-	260	-	-	1,45	3,8
2	32	0,025	31	60	negativ	1,50	4,0
3	30	-	250	-	-	0,90	3,2
3	30	0,020	35	58	negativ	0,90	3,3
4	40	0,015	21	42	negativ	1,0	3,0
5	55	-	200	-	-	0,90	3,2
5	55	0,020	26	53	negativ	0,85	4,0
6	45	-	220	-	-	1,25	4,0
6	45	0,15 xx)	36	62	-	2,20	4,4
7	55	-	200	-	-	1,20	3,0
7	55	0,008	24	51	positiv	2,15	6,9
8	55	-	200	-	-	0,90	3,2
8	55	0,008	22	48	positiv	1,90	5,8

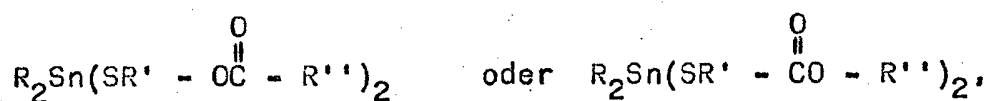
x) Der Zinnachweis erfolgte dünnschichtchromatographisch mit Dithizon als Detektionsmittel. Die reduzierenden Verunreinigungen und der Verdampfungsrückstand wurden entsprechend den Bestimmungen des 2. Arzneimittelbuches, Kapitel XX, ermittelt.

xx) Masse% Aminkatalysator

218668

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Einbettung von Cellulosehohlfasern in Dialysatoren mit durch Zinn-Schwefel-Verbindungen katalysierten Polyurethanen, gekennzeichnet dadurch, daß die Cellulosehohlfasern mit einem Polyurethan-Gießharz aus einer aromatischen Isocyanatverbindung und einem Polyol auf Rizinolsäurebasis in Gegenwart von Verbindungen der allgemeinen Formel



in denen R und R'' Alkyl, R' Alkylen bedeuten und für $R \geq 8$, für $R' \geq 1$ und für $R'' \geq 4$ Kohlenstoffatome stehen, mit einer Konzentration zwischen 0,001 und 0,1 Masse% Zinn, bezogen auf das Polyurethansystem, bei Temperaturen im Bereich zwischen 20 und 80 °C, vorzugsweise bis 65 °C, in ein Gehäuse eingebettet werden.