

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

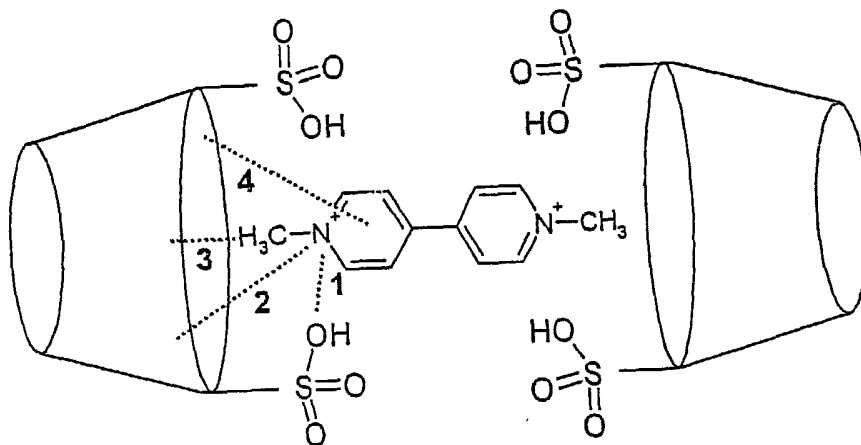
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105990 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01D 39/00** (74) Anwalt: **PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR**,
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05957
- (22) Internationales Anmeldedatum:
6. Juni 2003 (06.06.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 26 099.0 12. Juni 2002 (12.06.2002) DE
- (71) Anmelder: **DORMANN, Jörg, Martin** [DE/DE]; Ulmer
Strasse 6/2, 89134 Blaustein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WOLF, Hans-Uwe**
[DE/DE]; Lisztstrasse 10, 89231 Neu-Ulm (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FILTER MATERIAL FOR TOXINS, BACTERIA, VIRUSES, AND OTHER HARMFUL PHYSIOLOGICAL SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: FILTERMATERIAL FÜR TOXINE, BAKTERIEN, VIREN UND ANDERE PHYSIOLOGISCHE SCHADSTOFFE



(57) Abstract: The invention relates to a filter material for toxins, bacteria, viruses, and other harmful physiological substances, which can be used during hemoperfusion in order to rid physiological liquids of such harmful substances. Said filter material is based on compounds belonging to the class of calixarenes and resorcinarenes. The physiological liquids can be blood, plasma, or urine, for example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Filtermaterial für Toxine, Bakterien, Viren und andere physiologische Schadstoffe, das bei der Hämo-perfusion zur Befreiung physiologischer Flüssigkeiten von derartigen Schadstoffen eingesetzt werden kann. Das Filtermaterial basiert dabei auf Verbindungen aus der Klasse der Calixarene und Resorcinarene. Als physiologische Flüssigkeiten seien nur beispielsweise Blut, Plasma oder Urin genannt.

WO 03/105990 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Filtermaterial für Toxine, Bakterien, Viren
und andere physiologische Schadstoffe

Die Erfindung betrifft ein Filtermaterial für Toxine,
5 Bakterien, Viren und andere physiologische Schadstoffe,
das bei der Hämo-perfusion zur Befreiung des Blutes
von derartigen Schadstoffen eingesetzt werden
kann. Das Filtermaterial basiert dabei auf Verbindun-
gen aus der Klasse der Calixarene und Reosrcinarene.

10 Die Hämo-perfusion gehört zu den wirkungsvollsten
Massnahmen zur extrakorporalen Gift- und Schadstoff-
elimination.

15 Aus dem Stand der Technik ist es bislang bekannt, das
dem Patienten entnommene Blut durch Adsorberkartu-
schen zu leiten, die Gift- oder Schadstoffe dabei an
den Adsorbentien zu binden und damit dem Blut zu ent-
ziehen. Bislang wurden Materialien mit bekannt guten
20 Adsorptionseigenschaften, wie z.B. beschichtete Ak-

tivkohle oder Neutralharze, eingesetzt. Weitere Adsorbermaterialien basieren auf funktionalisierten Polymermatrizes. In all diesen Fällen gibt es jedoch eine Vielzahl von Substanzen und Substanzklassen, welche schlecht bzw. gar nicht gebunden und damit abgetrennt werden können. Ein Beispiel hierfür sind Bakterien und Viren, für die bislang keinerlei Adsorbermaterialien existieren.

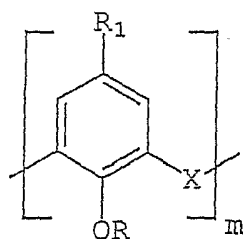
Im Gegensatz zur Hämodialyse ist die Hämo-perfusion imstande, auch lipophile, nicht dialysetaugliche Substanzen aus dem Blut zu eliminieren. Aber auch bei dialysefähige Substanzen ist die Hämo-perfusion in der Regel überlegen. Eine wesentliche, und bislang nicht zu beseitigende Nebenwirkung ist die unerwünschte Adsorption von Thrombozyten, die in einem Bereich bis etwa 40 % liegen kann.

Ausgehend hiervon war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Filtermaterial für die Hämo-perfusion bereitzustellen, dass nicht die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile aufweist, bezüglich der Filtereigenschaften eine hohe Effizienz zeigt und auf einfache Weise an spezielle Aufgabenstellungen im Bereich der Hämo-perfusion angepasst werden kann.

Diese Aufgabe wird durch das Filtermaterial mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Die weiteren abhängigen Ansprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf. In Anspruch 9 wird die Verwendung des Filtermaterials beschrieben.

Erfindungsgemäß wird ein Filtermaterial bereitgestellt, das aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I

I



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen, Aminosäuren, Zucker
oder Kronenether,

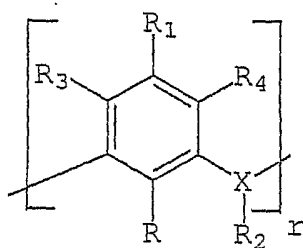
R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Ami-
nosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodex-
trine, Purinbasen oder Pyrimidinbasen,

X = Methylen, S, O, N oder P und

m = 4, 5, 6 oder 8

und/oder einer Verbindung der allgemeinen Formel
II

II



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen oder Aminosäuren,

R_1 = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen oder Pyrimidinbasen,

R_2 = Alkyl oder Aryl,

X = Methylen, S, O, N oder P,

r = 4, 5, 6 oder 8,

und

R_3 = Hydroxyl und R_4 = H

oder

R_3 und R_4 = O, wobei R_3 und R_4 über Methylen, Ethylen oder Chinoxalin miteinander verbrückt sind

sowie mindestens einem Trägerstoff und/oder Additiv. Dabei können die bezeichneten aromatischen Systeme beliebige Heteroatome, z. B. O, S, N, aufweisen.

Die Besonderheit der erfindungsgemäßen Lösung beruht darauf, daß die verwendeten Makromoleküle aus der Gruppe der Calixarene und Resorcinarene synthetisch leicht zugänglich und universell modifizierbar sind. Somit kann man sie auf verschiedenste Anforderungen bezüglich der Substanzklassen der zu eliminierenden Giftstoffe optimieren. Es ist insbesondere im Hinblick darauf interessant, daß eine Vielzahl von Substanzen bisher nur ungenügend eliminiert werden kann, z. B. Paraquat und Diquat.

Als Trägerstoff können beliebige aus dem Stand der Technik bekannte Matrices verwendet werden. Bevorzugt

werden hierbei handelsübliche Matrices auf Polymerbasis oder anorganische Oxide oder Matrices, z.B. Kieselgel, Aluminiumoxid, Wolframoxid oder Zeolithe, verwendet. Ebenso ist es aber auch möglich, daß das Filtermaterial Biomatrixes wie Baumwolle oder Zellulose enthält oder daraus besteht.

Als Additive sind bevorzugt Micellenbildner oder Verbindungen aus der Gruppe Cyclodextrine enthalten.

Cyclodextrine sind aufgrund der hohen Hydroxylfunktionalität deutlich polarer und hydrophiler als Calixarene bzw. Resorcinarene, wodurch für bestimmte Anwendungen eine höhere Hydrophilie des Filtermaterials realisiert werden kann.

Die Calixarene bzw. Resorcinarene der allgemeinen Formeln I und II sind in Abhängigkeit von dem zu eliminierenden Schadstoff zu modifizieren. Die Modifizierung erfolgt dabei unter dem Gesichtspunkt der Optimierung der Wechselwirkung zwischen dem Filtermaterial und dem betreffenden Target-Molekül, d. h. dem Schadstoff. Gleichzeitig sind hydrophile Gruppen in den Verbindungen notwendig, um die Wasserlöslichkeit zu gewährleisten.

Hier sollen nur beispielhaft verschiedene Modifizierungsmöglichkeiten des Filtermaterials genannt werden, um spezielle Anwendungen zu realisieren. Hierzu zählt zum einen die Modifizierung des Filtermaterials mit Zuckern, die mit Bakterien wechselwirken können, wodurch diese für die Hämo-perfusion zugänglich sind, so daß diese aus physiologischen Flüssigkeiten herausgefiltert werden können. Ebenso kann durch die Modifizierung des Filtermaterials mit Aminosäuren eine Wechselwirkung mit Viren ermöglicht werden, so daß

auch diese mittels der Hämoperfusion abtrennbar sind.

5 Eine weitere vorteilhafte Weiterbildung des Filtermaterials sieht vor, daß die Verbindung der allgemeinen Formeln I und II mit Antikörpern modifiziert sind. Hierdurch wird die rasche Elimination von Antigenen auf Grund von Antigen-Antikörper-Wechselwirkungen ermöglicht. Insbesondere bei aggressiven Viren besteht dadurch die Möglichkeit, Antigene aus dem Organismus
10 zu entfernen bis sich das Immunsystem stabilisiert hat.

Ein weiterer besonderer Vorteil des Filtermaterials beruht darauf, daß die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II eine hohe Temperaturbeständigkeit
15 aufweisen, was sich in der Weise ausnutzen läßt, daß recyclingfähige Filtermaterialien bereitgestellt werden können. Durch eine entsprechende thermische Behandlung werden dabei die aus dem Blut eliminierten Schadstoffe thermisch zersetzt, während die im Filtermaterial enthaltenen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II stabil bleiben. Bevorzugt werden
20 derartige thermische Behandlungen oberhalb von 300°C durchgeführt. Gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Filtermaterialien weisen die erfindungsgemäßen damit eine deutlich höhere thermische Stabilität auf.
25

Vorzugsweise wird das Filtermaterial in gängige Filtervorrichtungen integriert. Hierzu zählen beispielsweise Kartuschen, Fritten, Disks oder Membranen.
30

Das erfindungsgemäße Filtermaterial findet bevorzugt für die Hämoperfusion von physiologischen Flüssigkeiten Anwendung. Als physiologische Flüssigkeiten seien
35 nur beispielsweise Blut, Plasma oder Urin genannt.

Anhand der nachfolgenden Figur und der Beispiele soll der erfindungsgemäße Gegenstand näher erläutert werden, ohne diesen auf die genannten Ausführungsbeispiele zu beschränken.

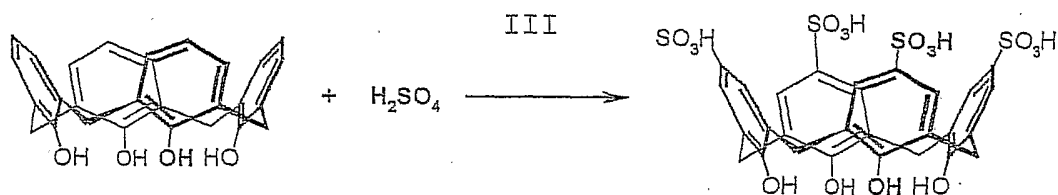
Fig. 1 zeigt ein schematisches Strukturmodell des Tetrasulfonsäurecalix[4]aren-Paraquat-Komplexes.

In Fig. 1 ist der Einbau eines Paraquat-Moleküls in ein Tetrasulfonsäurecalix[4]aren-System dargestellt. Das Paraquat wird dabei über unterschiedliche Wechselwirkungen an das Filtermaterial gebunden. Hierzu zählt zum einen eine Kation-OH-Wechselwirkung 1, eine Kation- π -Wechselwirkung 2, eine CH- π -Wechselwirkung 3 und eine π - π -Wechselwirkung 4. Die Komplexbildungskonstante ist sehr groß und kann im Bereich 10^5 bis 10^6 liegen. Das bedeutet, daß Paraquat irreversibel eingelagert wird und damit durch Hämo-perfusion z.B. aus dem Blutkreislauf dauerhaft entfernt werden kann.

Beispiel 1

Synthese von 5,11,17,23-Tetrasulfonsäurecalix[4]aren

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel III dargestellten Reaktionsschema:



Folgende Ausgangsverbindungen wurden eingesetzt:

Calix[4]aren (7 mmol) 3 g
Schwefelsäure (98%) 30 ml
Methanol, Ethylacetat.

5

In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Gas-Ein- und -Aus-
laßvorrichtung wird die Schwefelsäure auf einmal zum
Calix[4]aren zugegeben. Die Apparatur wird mit Argon
gespült und das Reaktionsgemisch bei 80 °C etwa 4
10 Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wird durch Pro-
beentnahme und Löslichkeitsüberprüfung in Wasser ver-
folgt. Ist das Gemisch ohne Rückstand in Wasser lös-
lich, wird die Reaktion abgebrochen. Das Rohprodukt
wird mit einer Glasfritte (4 A) abgesaugt, in Metha-
15 nol gelöst (um verbliebene Schwefelsäure zu entfer-
nen) und mit Ethylacetat gefällt. Der weiße Nieder-
schlag wird am Ölpumpenvakuum getrocknet.

20

Die Ausbeute betrug 4,25 g (68 % d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt wer-
den:

IR (KBr, RT):

25 3372, 3224, 3125 (ν_{OH}); 1473, 1461 (δ_{CH_2}); 1171
(ν_{SO_2}).

1H -NMR (400 MHz, D_2O , δ = 4,65 ppm):

7,40 (s, 8H, Ar-H); 3,82 (br s, 8H, Ar-CH₂-Ar)

30

^{13}C -NMR (400 MHz, D_2O , CH_3OH , δ = 50,2 ppm):

153,29 (C-OH); 137,24 (C-SO₃H); 129,83 (C_{ar}-CH₂-);
128,03 (C_{ar}); 32,05 (C_{ar}-CH₂-C_{ar}).

MS (MALDI-TOF):

$m/e=767,1$ $[M+Na]^+$ (berechnet für $C_{28}H_{24}O_{16}S_4$:
 $M=744,8$ g/mol)

5

Beispiel 2

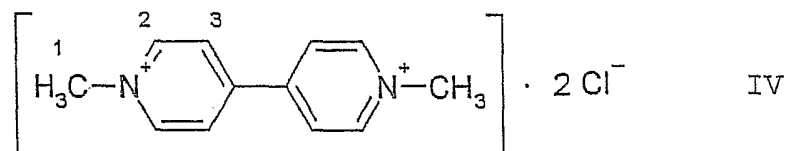
Hämoperfusion zur Entgiftung von Paraquat

10

Bei den Untersuchungen der Wechselwirkungen von 5,11,17,23-Tetrasulfon-säurecalix[4]aren mit Paraquat wurde käufliches Paraquat der Firma Sigma genommen. Neben diesem gebräuchlichsten Trivialnamen wird es oft auch als Methylviologen bezeichnet. Der systematische Name nach IUPAC lautet: 1,1'-Dimethyl-4,4'-bispyridinium-dichlorid (Formel IV).

15

20



Paraquat ist ein sehr wirksames Kontaktherbizid und hat als solches seit vielen Jahrzehnten eine breite Anwendung gefunden. Die toxische Wirkung bei Pflanzen beruht auf einer Hemmung der Photosynthese durch Bildung radikalischer Zwischenstufen, die die NADP-Reduktion verhindern. Dadurch wird die Energieübertragung behindert. Es wird im Feld in Gegenwart von Licht und Sauerstoff rasch zu ungiftigen, gut wasserlöslichen Verbindungen abgebaut, wodurch es ein gutes Mittel ist, die Unkrautbekämpfung zeitlich gezielt und relativ umweltschonend durchzuführen.

25

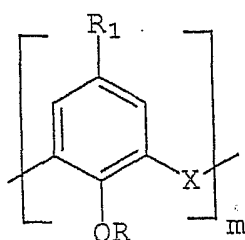
30

Durch Paraquat sind beim Menschen immer wieder zahlreiche akute und chronische Vergiftungen bei der landwirtschaftlichen Anwendung oder bei Suizidversuchen aufgetreten. Es treten dabei Symptome wie Augenschädigungen, Nieren- und Leberschäden, Gastritis sowie Lungenerkrankungen bis zum Tod durch Ersticken auf. Therapeutische Maßnahmen sind beschränkt, da es kein spezifisches Antidot gibt. Die Adsorption an Aktivkohle oder Kohlefiltern ist schwach, weshalb nach stärkeren Wechselwirkungen mit Adsorbentien gesucht wird.

Patentansprüche

- 5 1. Filtermaterial für Toxine, Bakterien, Viren und andere physiologische Schadstoffe aus der Gruppe der Calixarene der allgemeinen Formel I

I



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
 10 Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Aminosäuren, Zucker oder Kronenether,

R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
 15 Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen oder Pyrimidinbasen,

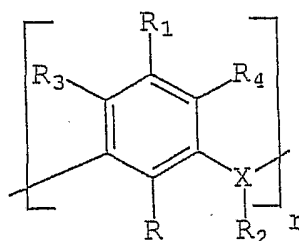
X = Methylen, S, O, N oder P und

m = 4, 5, 6 oder 8

und/oder der Resorcinarene der allgemeinen Formel II

20

II



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen oder Aminosäuren,

5 R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Ami-
nosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodex-
trine, Purinbasen oder Pyrimidinbasen,

R₂ = Alkyl, Aryl,

10 X = Methylen, S, O, N oder P,

r = 4, 5, 6 oder 8,

und

R₃ = Hydroxyl und R₄ = H

oder

15 R₃ und R₄ = O, wobei R₃ und R₄ über Methylen,
Ethylen oder Chinoxalin miteinander ver-
brückt sind und
wobei die aromatischen Systeme Heteroatome
aufweisen können,
20 sowie weiteren Trägerstoffen und/oder Addi-
tiven.

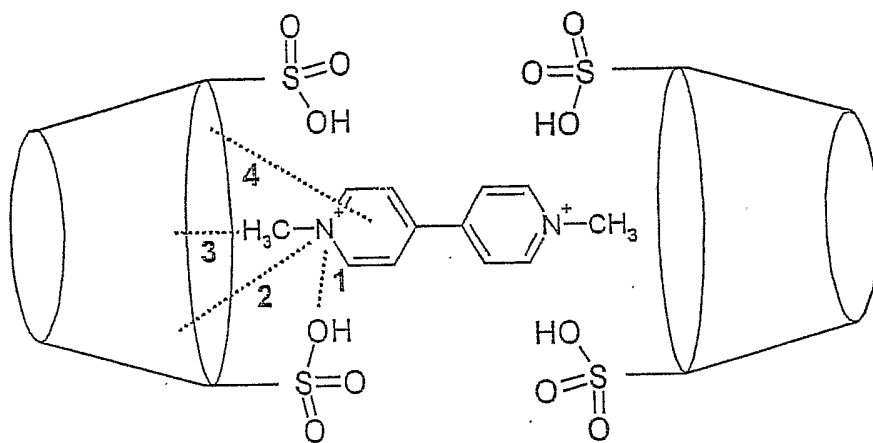
2. Filtermaterial nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerstoff
25 ausgewählt ist aus der Gruppe Polymer, anorgani-
sche Oxide und Matrices, z.B. Kieselgel, Alumi-
niumoxid, Wolframoxid oder Zeolithe, oder biolo-
gische Matrices, wie z.B. Baumwolle oder Ce-
lullose.

30

3. Filtermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass als Additive Micellenbildner oder Cyclodextrine verwendet werden.
- 5 4. Filtermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Reste R und/oder R₁ ein Zucker ist.
- 10 5. Filtermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Rest R und/oder R₁ eine Aminosäure ist.
- 15 6. Filtermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass das Filtermaterial mit Antikörpern modifiziert ist.
- 20 7. Filtermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass das Filtermaterial durch thermische Behandlung oberhalb von 250°C regenerierbar ist.
- 25 8. Filtermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass das Filtermaterial in Filtervorrichtungen, z.B. Kartuschen, Fritten, Disks oder Membranen, integriert ist.
- 30

9. Verwendung des Filtermaterials nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Hämooperation von physiologischen Flüssigkeiten, wie z.B. Blut, Plasma oder Urin.

1/1



5

Fig. 1

10