



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

213 908

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 01 B 31/12

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) WP C 01 B/ 2483 790

(22) 23.09.82

(44) 26.09.84

(71) VEB CHEMIEFASERWERK "FRIEDRICH ENGELS", PREMNITZ, DD  
 (72) PHILIPPSON, CHRISTIAN, DR. SC. MED.; SCHNEGULA, EBERHARD; GIEBELHAUSEN, JANN, DIPL.-CHEM.;  
 STEGLICH, HANS-ECKHART, DD;  
 RIEDEL, DIETRICH, DIPL.-CHEM., DD;

(54) MITTEL ZUM ADSORBIEREN VON URAEMIEGIFTEN UND PHARMAKA AUS BIOLOGISCHEN LOESUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft Mittel zum Adsorbieren von Urämiegiften und Pharmaka aus biologischen Lösungen, die insbesondere in der Humanmedizin, aber auch in der Veterinärmedizin und Biologie Anwendung finden können. Ziel und Aufgabe der Erfindung ist es, Adsorptionsmittel mit hoher Funktionalität und Adsorptionskapazität herzustellen. Erfindungsgemäß wird eine in eine Polymermischung aus mindestens zwei miteinander unverträglichen Polymeren oder Polymersystemen oder Polymer und Polymersystem irreversibel eingeschlossene Aktivkohle eingesetzt.

Titel der Erfindung

Mittel zum Adsorbieren von Urämiegiften und Pharmaka aus biologischen Lösungen.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Mittel zum Adsorbieren von Urämiegiften und Pharmaka aus biologischen Lösungen, die insbesondere in der Humanmedizin, aber auch in der Veterinärmedizin und Biologie Anwendung finden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Entfernung toxischer Substanzen, insbesondere stickstoffhaltiger Abbauprodukte, wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin sowie die Eliminierung von Phenolkörpern und anderen aromatischen Stoffen aus biologischen Lösungen ist bekannt.

Es finden Adsorbentien und Verfahren Anwendung, durch die eine Reinigung der Lösung bis auf eine ungefährliche Restmenge erfolgt.

Aufgrund ihrer ausgeprägten selektiven Eigenschaften für bestimmte Stoffe oder Stoffgruppen sind insbesondere Mittel und Verfahren, die auf Basis von Aktivkohlen wirken und arbeiten, bekannt. So werden beispielsweise Dialyselösungen durch Aktivkohle regeneriert.

Es finden aber auch Mittel und Arbeitsweisen Anwendung, die andere Wirk- und Verfahrensprinzipien zur Grundlage haben.

So zum Beispiel Adsorption an sauren Ionenaustauscherharzen, die enzymatische Harnstoffspaltung mit nachfolgender chemischer Bindung des entstehenden Ammoniumkations bei Anwendung des Systems Urease/Zirkoniumphosphat (Redy-Verfahren) und die Regenerierung von Dialyselösungen mit Hilfe oxidiertener Stärke.

Die Verwendungsmöglichkeiten aktiver Kohlen für spezifische Adsorbenden unter Berücksichtigung von Lösungszusammensetzung und Konzentration ist entscheidend von der Wahl des Kohlenstoffträgers abhängig. Als geeignet wurden bereits Aktivkohlen auf Basis spezieller Holzkohlen wie Buchenholz und Walnußschalen, sogenannter Aschexylite und Rohxylite, deren Holzstruktur noch weitgehend erhalten blieb, vorgeschlagen.

Wesentliche Erhöhungen der selektiven Adsorptionskapazität werden durch Imprägnieren mit Metallverbindungen (US - PS 2 253 875; DE - OS 1 769 714) erreicht. Auch deren anschließende Umwandlung auf der aktiven Kohle in Metalloxide durch Nachglühen wurde bereits vorgeschlagen.

Es sind weiterhin Mittel bekannt, die nach Umhüllung pulverisierter Aktivkohle (DE - OS 2 406 121) oder Beschichtung gekörneter Aktivkohle (DE - OS 2 627 824) mit Polymeren urämische Toxine aus dem Darmtrakt und toxische Bestandteile aus dem Blut zu entfernen vermögen.

Eine mit einem Polymerfilm beschichtete Aktivkohle wird nach der DE - OS 2 473 878 zur Entfernung urämischer Toxine aus dem Darmtrakt von Säugetieren verwendet. Hohe Biokompatibilität bei gleichzeitig gutem Adsorptionsvermögen gegenüber Harnstoff weist eine bereits vorgeschlagene in eine Cellulosematrix eingebettete Aktivkohle aus.

Die Mittel und Verfahren zur Reinigung biologischer Lösungen haben eine Reihe von Nachteilen.

So werden bei der Anwendung saurer Ionenaustauscherharze und nach der Verfahrensweise von Redy nicht nur störende Stickstoffverbindungen eliminiert, sondern gleichzeitig auch der Lösung Calcium- und Magnesiumionen entzogen, die anschließend erneut zudosiert werden müssen.

Die Regenerierung von Dialyselösungen mit oxidierter Stärke ist insofern mit Mängeln behaftet, als diese in einer Reihe von Lösungsmitteln eine gute Löslichkeit besitzt.

Der Anwendung von Aktivkohle sind in der Praxis bisher Grenzen gesetzt, weil eine Konzentration an Harnstoff von mindestens 100 mg/100 ml im Blut vorliegen muß, die als relativ hoch anzusehen ist. Mit Metallsalzen imprägnierte aktive Kohlen sind für eine Arbeitsweise in biologischen Lösungen aufgrund der Löslichkeit des Imprägnierungsmittels ungeeignet. Eine bessere Haftung des Imprägnierungsmittels wird zwar durch Nachglühen und Überführung des Salzes in das entsprechende Oxid erreicht, ist aber insgesamt für einen längeren oder wiederholten Gebrauch nicht ausreichend.

Eine wesentliche Verbesserung der Gebrauchsfähigkeit kommt durch Umhüllung oder Beschichtung der Aktivkohle mit einer Polymerverbindung zustande.

Die Semipermeabilität des Polymerfilms verhindert das Eindringen unerwünschter Verbindungen an aktive Zentren, so daß die ursprüngliche Aktivität für den spezifischen Adsorbenden erhalten wird.

In einer Vielzahl von Fällen tritt aber eine deutliche Aktivitätsminderung auf. In Cellulose eingebettete Aktivkohle zeigt zwar gegenüber nicht eingebetteter Aktivkohle eine erhöhte Kapazität, ist aber insofern unvollkommen, als das Verhältnis Aktivkohle zu Cellulose im Höchstfall 1,5 : 1,0 betragen kann und damit der Anteil wirksamer Substanz gering bleiben muß.

#### Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, Adsorptionsmittel mit hoher Funktionalität und Adsorptionskapazität anzugeben, die insbesondere geeignet sind, stickstoffhaltige Verbindungen, die bei einer Niereninsuffizienz im menschlichen Blut auftreten, zu eliminieren, gleichzeitig aber auch der Detoxifikation bei Pharmakaintoxikationen dienen können.

Die Herstellung soll kostengünstig und in vorhandene Produktionslinien einzuordnen sein.

Mit dem erfindungsgemäß hergestellten Mittel soll eine Ablösung des teuren und aufwendigen Hämodialyseverfahrens durch das billigere Hämoperfusionsverfahren in Kombination mit Hilfemaßnahmen erfolgen.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, Mittel, die geeignet sind spezifische Adsorbenden aus biologischen Lösungen zu eliminieren, derartig zu modifizieren, daß ihre Ausgangskapazität gegenüber diesen Adsorbenden eine wesentliche Steigerung erfährt und durch Verbesserung ihrer Anwendungseigenschaften ein Einsatz insbesondere im Bereich der Humanmedizin ermöglicht wird.

Erfindungsgemäß wird eine auf Basis eines lignacellulosehaltigen Materials hergestellte Aktivkohle mit einem Mischpolymerfilm umgeben, der ein maximales Verhältnis von Aktivkohle zu Umhüllungskomponente gestattet, um in einem vorgegebenen Volumen eine Höchstmenge an wirksamer Substanz einzubringen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Adsorptionsmittel, die in mindestens zwei miteinander unverträglichen Polymeren oder Polymersystemen oder Polymer mit Polymersystem eingebettet sind, eine Adsorptionskapazität aufweisen, die wesentlich über vergleichbaren, durch Homopolymerisate, wie beispielsweise Cellulose, eingehüllten Adsorbenden liegt. Die Bezugsgröße Harnstoffadsorption konnte bezüglich nicht umhüllter Aktivkohle im Mittel um den Faktor 6, bezüglich vergleichbarer mit Cellulose umhüllter Aktivkohle um den Faktor 3,5 gesteigert werden.

Das verwendete Adsorptionsmittel besteht aus einer oxidierten, metalldosierten oder anderweitig vorbehandelten Aktivkohle, die vor der Umhüllung feinstvermahlen wird. Als Umhüllungskomponente wurde das System Acrylnitril/Allylsulfonat/Methacrylsäureester mit Acetylcellulose gewählt.

Das Verhältnis Aktivkohle zu Polymer, bezogen auf das Gewicht, kann maximal 4 : 1 betragen.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

5 g feuchte Aktivkohle auf Basis Buchenholzkohle (mit Malonsäure imprägniert) wurden in einem Gemisch aus einem ternären Polymerisat der Zusammensetzung Acrylnitril/Allylsulfonat/Methacrylsäureester und Acetylcellulose suspendiert, in einer wässrigen Dimethylformamidlösung gefällt, in Lösung mit 1 % Fe(II)-Laktat und 2,5 % Malonsäure gekocht, mit destilliertem Wasser neutral gewaschen und in 50 ml einer wässrigen Lösung, die 25 mg Harnstoff enthielt, eingebracht. Das Trockengewicht betrug 0,39 g, das Gewicht an trockener Aktivkohle 0,234 g, das Verhältnis Aktivkohle zu Polymer 3 : 2. Nach 72 Stunden sank der Gehalt der Lösung an Harnstoff auf 22,5 mg ab, wobei das Adsorptionsvermögen für Harnstoff im standardisierten stirred-batch-Experiment bei einer Versuchstemperatur von 25 °C gemessen wurde. Die Harnstoffadsorptionskapazität betrug 10,7 mg/g Aktivkohle, für nicht umhüllte Aktivkohle dagegen nur 2,0 mg/g Aktivkohle. Durch die erfundungsgemäße Umhüllung wurde eine Verbesserung der Harnstoffadsorptionskapazität mindestens auf das 5,3-fache erzielt.

#### Beispiel 2

10 g feuchte Aktivkohle auf Basis Buchenholzkohle, die im Rollofen aktiviert, mit  $\text{FeCl}_3$  imprägniert und geäglüht wurde,

wurden 50 % des Aktivkohlegewichtes an Fe-Laktat zugesetzt und anschließend feinst gemahlen. Diese Aktivkohle wurde nach Beispiel 1 umhüllt, wobei das Verhältnis Aktivkohle zu Polymer 3 : 2 betrug, kugelförmig gefällt, gewaschen, zunächst 10 Minuten gekocht, danach nochmals 10 Minuten in 10 %iger Weinsäure und in 100 ml einer wässrigen Lösung, die 54 mg Harnstoff enthielt, eingebracht. Das Trockengewicht betrug 1,27 g, das Gewicht an trockener Aktivkohle 0,762 g. Die Versuchstemperatur lag bei 25 °C. Das Adsorptionsvermögen für Harnstoff wurde wieder im standardisierten stirred-batch-Experiment gemessen. Nach 72 Stunden war der Gehalt der Lösung an Harnstoff auf 44 mg abgesunken. Die Harnstoff-adsorptionskapazität betrug 13,1 mg/g Aktivkohle. Gegenüber nicht umhüllter Aktivkohle mit einer Adsorptionskapazität von 2,0 mg/g Aktivkohle wurde eine Verbesserung auf das 6,6-fache erzielt.

### Beispiel 3

10 g feuchte Aktivkohle ASO, die nicht vorbehandelt war, wurde gemäß Beispiel 1 umhüllt und in 100 ml einer wässrigen Lösung eingebracht, die 800 mg Phenobarbitat und 40 % Äthanol enthielt. Das Verhältnis Aktivkohle zu Polymer betrug 3 : 2, das Trockengewicht 1,23 g, das Gewicht an trockener Aktivkohle 0,738 g. Die Versuchstemperatur betrug 25 °C. Das Adsorptionsvermögen für Phenobarbital wurde im standardisierten stirred-batch-Experiment gemessen. Nach 72 Stunden war der Gehalt der Lösung an Phenobarbital auf 571,8 mg abgesunken. Die Adsorptionskapazität für Phenobarbital betrug 309,2 mg/g Aktivkohle. Gegenüber nicht umhüllter Aktivkohle ASO, die aber schon hochgradig zerkleinert war mit einer Adsorptionskapazität von nur 77 mg Phenobarbital/g Aktivkohle wurde eine Verbesserung auf das 4,0-fache erzielt.

### Erfindungsanspruch

1. Mittel zum Adsorbieren von Urämiegiften und Pharmaka aus biologischen Lösungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine in eine Polymermischung aus mindestens zwei miteinander unverträglichen Polymeren oder Polymerensystemen oder Polymer und Polymersystem irreversibel eingeschlossene Aktivkohle eingesetzt wird.
2. Mittel nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer oxidierten, metalldotierten oder anderweitig vorbehandelten Aktivkohle besteht, die vor der Umhüllung feinstvermahlen wird.
3. Mittel nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umhüllungskomponente aus dem System Acrylnitril/Allylsulfonat/Methacrylsäureester mit Acetylcellulose besteht.
4. Mittel nach Punkt 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis Aktivkohle zu Polymer, bezogen auf das Gewicht, maximal 4 : 1 betragen kann.