



(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : B01J 20/32, G01N 30/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16545 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05925 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 1998 (17.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 42 853.3 29. September 1997 (29.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOOS, Karl-Siegfried [DE/DE]; Elisabethstrasse 4, D-82131 Gauting (DE). APEL, Christoph [DE/DE]; Schillerstrasse 3, D-65207 Wiesbaden (DE). SEIDEL, Dietrich [DE/DE]; Pschorrstrasse 21, D-82340 Feldafing (DE). UNGER, Klaus, K. [DE/DE]; Am Alten Berg 40, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE). LUBDA, Dieter [DE/DE]; Im Bangert 21c, D-64625 Bensheim (DE). WIELAND, Gerhard [DE/DE]; Im Bangert 19, D-64625 Bensheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: CHEMICALLY-MODIFIED POROUS MATERIALS WITH AN ELECTRONEUTRAL HYDROPHILIC OUTER SURFACE		
(54) Bezeichnung: CHEMISCH-MODIFIZIERTE, PORÖSE MATERIALIEN MIT ELEKTRONEUTRALER, HYDROPHILER AUSSENOBERFLÄCHE		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to biocompatible porous materials whose pore surfaces are chemically modified, and to the production of said materials. Starting with porous base supports whose pore surfaces and outer surfaces are modified with epoxide groups, the inventive porous materials are produced in two steps as follows: 1) the epoxide groups of the outer surfaces are reacted with nucleophilic reagents and with a particulate catalyst whose particle diameter is too large for the catalyst particles to penetrate the pores of the base support; and 2) reacting the epoxide groups remaining in the pores; functional ligands such as separation effectors or (bio)catalysts can be introduced.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Biokompatible, poröse Materialien, deren Porenflächen chemisch modifiziert sind, sowie die Herstellung dieser Materialien werden offenbart. Die Herstellung der erfindungsgemäßen porösen Materialien erfolgt in zwei Schritten ausgehend von porösen Basisträgern, deren Porenflächen ebenso wie die Außenflächen mit Epoxid-Gruppen modifiziert sind: 1. Umsetzung der Epoxid-Gruppen der Außenflächen mit nucleophilen Reagenzien und mit einem partikulären Katalysator, dessen Partikeldurchmesser so groß ist, daß die Katalysatorpartikel nicht in die Poren des Basisträgers eindringen können; 2. Umsetzung der in den Poren verbliebenen Epoxidgruppen, wobei funktionelle Liganden, beispielsweise Separationseffektoren oder (Bio)-Katalysatoren eingeführt werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Chemisch-modifizierte, poröse Materialien mit elektroneutraler, hydrophiler Außenoberfläche

5 Die Erfindung betrifft biokompatible, poröse Materialien, deren Porenflächen chemisch modifiziert sind, sowie die Herstellung dieser Materialien.

10 Die äußere Oberfläche der porösen Materialien ist elektroneutral und hydrophil, während die Oberfläche der Poren mit unterschiedlichen, funktionellen Liganden modifiziert werden kann.

15 Poröse Materialien, wie beispielsweise chromatographische Sorbentien, Hohlfasern und Membranen, werden in großem Umfang und in vielfältiger Weise zur Analyse, Aufreinigung und Abtrennung von Komponenten aus komplexen biologischen Flüssigkeiten - wie beispielsweise Blut, Plasma, Fermenterbrühe, Überständen von Zellkultur oder Gewebekomponenten verwendet. Dazu gehört auch die extrakorporale Reinigung von Blut, wobei beispielsweise toxische oder pathogene Blutbestandteile entfernt werden.

20 Die Selektivität dieser Materialien beruht primär auf einem Größenausschlußmechanismus, der durch einen entsprechenden Porendurchmesser vorgegeben ist. Eine breite Verwendung finden jedoch auch poröse Materialien, deren Oberfläche zusätzlich mit funktionellen Liganden (z.B. Separationseffektoren, die eine Verteilungsphase bilden) modifiziert ist. Beispiele hierfür sind chromatographische Trägermaterialien und Membranen mit Ionenaustausch- oder Umkehrphasen-Eigenschaften. Werden als funktionelle Liganden Katalysatoren oder Biokatalysatoren (z.B. Enzyme oder Ribozyme) immobilisiert, so werden katalytisch wirksame poröse Materialien bereitgestellt, die es beispielsweise erlauben, toxische Bestandteile abzubauen oder zu detoxifizieren.

25

30

5 Beim Kontakt poröser Materialien, deren Oberfläche mit funktionellen Liganden wie z.B. mit Separationseffektoren, wie Ionenaustausch- oder hydrophobe Alkylgruppen, modifiziert ist, kommt es zusätzlich zu einer unspezifischen Adsorption und/oder Denaturierung von zellulären Bestandteilen, Proteinen und/oder Nukleinsäuren an der für diese makromolekularen Komponenten frei zugänglichen Außenoberfläche (Kontaktfläche) von porösen Materialien.

10 Dies führt zu einem unerwünschten Kapazitäts- und Selektivitätsverlust sowie zu einem irreversiblen Druckanstieg bei Verwendung derartiger Materialien in gepackten Trennsäulen oder als Membranen in Filtrationseinheiten.

15 Diese Biokompatibilität besitzt eine noch weitaus größere Bedeutung bei der Verwendung von porösen Materialien für medizinische, diagnostische und klinisch-therapeutische Zwecke. So dürfen beispielsweise akute oder chronische Therapieverfahren unter Verwendung poröser Materialien [W. Samtleben, T. Bosch, B. Schmidt, H.J. Gurland, Int. J. Artif. Organs, 12 (1989), 61-65] keine immunogenen Reaktionen hervorrufen, und es darf zu keiner oberflächen-vermittelten Kontaktaktivierung der Gerinnungskaskade und des Komplement-Systems führen. Eine Übersicht bezüglich der Bio- und Hämokompatibilität von porösen Materialien für therapeutische Zwecke geben H. Klinkmann und D. Falkenhagen [Adv. Med. Biol. 260 (1989), 39-52].

25 Die aufgeführten Beispiele zeigen, daß es an porösen Materialien fehlt, die einerseits mit funktionellen Liganden (z.B. Verteilungsphasen) modifiziert sind, um dadurch eine selektive Absorption bzw. Bindung von Zielkomponenten zu erreichen, die aber andererseits eine biokompatible Außenoberfläche besitzen, welche eine unerwünschte Adsorption und/oder Denaturierung bzw. Aktivierung von bzw. durch Komponenten biologischer Flüssigkeiten ausschließt.

30

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, poröse Materialien, deren Porenflächen mit funktionellen Liganden besetzt sind, und deren Außenflächen elektroneutrale hydrophile Eigenschaften aufweisen, und
5 Verfahren zur Herstellung dieser Materialien bereitzustellen.

Eine biokompatible Außenoberfläche sollte (bio)chemisch inert, elektro-neutral und mit wäßrigen Medien benetzbar (hydrophil) sein. Die Innenflächen der Poren sollten hingegen mit verschiedenen funktionellen
10 Liganden modifiziert sein. Diol-modifizierte Träger haben sich als hydrophile Materialien erwiesen, die (bio)chemisch inert sind. Als chemische Modifikation der Außenoberfläche von porösen Materialien wurden daher reaktive Gruppen gewählt, die mit Hilfe eines partikulären Katalysators zu vicinalen Diol-Gruppen oder zu anderen hydrophilen Gruppen umgesetzt
15 werden können.

In DE 41 30 475 A1 und von J. Haginaka et al. [Anal. Chem. 61 (1989), 2445-2448] werden chemisch-enzymatische Verfahren zur Herstellung von porösen Adsorbentien beschrieben, die eine Diol-modifizierte Oberfläche
20 der größeren Poren (und der Außenflächen der Partikel) aufweisen und bei denen die kleineren Poren hydrophob derivatisiert sind. Jedoch sind nach den in diesen Dokumenten offenbarten Verfahren nur Materialien zugänglich, die hydrophobe Poreinnenflächen aufweisen; im übrigen werden Materialien ausschließlich für analytische, chromatographische
25 Zwecke offenbart. Ein weiterer Nachteil dieser Verfahren ist die Verwendung von Enzymen verbunden mit deren eingeschränkter Substratspezifität und Größe, die Mehrschritt-Synthese und aufwendige Aufreinigungsschritte.

30

Von Kimata et al. [J. Chromatogr. 515 (1990), 73-84] wird ein Syntheseweg offenbart, der auf einer partiellen, säurekatalysierten Hydrolyse eines alkylsilylierten Kieselgels basiert. Durch die Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf ein handelsübliches Umkehrphasen(RP)-
5 Kieselgel werden - nach Angabe der Autoren - bevorzugt die auf der Außenoberfläche befindlichen Alkylreste unter Generierung der ursprünglich vorhandenen Silanolgruppen hydrolysiert. Letztere werden anschließend mit einem 3-Glycidoxypropyl-silan umgesetzt und die Epoxidgruppen zu Diolgruppen hydrolysiert. Somit entsteht eine
10 diolsubstituierte Außenoberfläche. Dieses rein chemische Mehrstufen-Verfahren besitzt jedoch den Nachteil, daß die Hydrolyse auf silanisierte Kieselgele beschränkt ist, schwer kontrollierbar und reproduzierbar ist und darüberhinaus die Porenstruktur verändert wird.

15 WO 94/09 063 offenbart ein Verfahren bei dem im Ergebnis ähnlich wie in DE 41 30 475 die Innenflächen von größeren Poren hydrophil modifiziert wird, während die Innenflächen von kleineren Poren durch Umsetzung von Epoxidgruppen hydrophob modifiziert werden. Das offenbarte Verfahren erzeugt folglich ein poröses Material, bei dem Poren mit unterschiedlicher
20 Porenweite in unterschiedlicher Weise modifiziert sind. Die Differenzierung zwischen den Porengrößen erfolgt durch die Verwendung eines polymeren hochmolekularen Sulfonsäurederivates als Katalysator. Da sowohl die Porenweite der Partikel als auch die Molekülgröße des polymeren Katalysators herstellungsbedingt eine deutliche Streubreite
25 aufweisen, kommt es durch Überlappung der Verteilungskurven zu unerwünschten Umsetzungen. So ist es beispielsweise nach dem in WO 94/09 063 offenbarten Verfahren nicht ohne weiteres möglich, nur die Außenflächen der Partikel hydrophil zu derivatisieren.

Der Erfindung lag daher insbesondere die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, das es erlaubt, auf einfache und reproduzierbare Weise die erwünschte biokompatible Außenfläche poröser Materialien zu generieren und zwar unabhängig von der chemischen Natur des Basis-
5 materials, und das es außerdem erlaubt, einheitlich modifizierte Poren-
innenflächen zur Verfügung zu stellen, wobei ausschließlich die Außen-
flächen der porösen Materialien hydrophil modifiziert sind. Vorteilhaft
wäre es, wenn entsprechend dem Verwendungszweck der porösen
Materialien verschiedene funktionelle Liganden die Poreninnenflächen
10 eingebaut werden könnten.

Die in WO 94/09 063 verwendeten polymeren Katalysatoren liegen solvatisiert in Lösung vor. Überraschend wurde gefunden, daß durch
15 Einsatz von partikulären Katalysatoren gezielt die Außenflächen von
porösen Materialien umgesetzt werden können. Dabei muß der Partikel-
durchmesser der Katalysatoren deutlich größer sein als die Porenweite
des porösen Materials.

Gegenstand der Erfindung sind poröse Materialien, die hydrophile Außen-
20 flächen, sowie Porenflächen, die mit funktionellen Liganden besetzt sind,
aufweisen, und die erhältlich sind durch folgende Reaktionsschritte:

- a) Einführung von Epoxid-Gruppen in einen porösen Basisträger, wobei die Porenflächen und die Außenflächen des Basisträgers modifiziert werden, soweit der Basisträger keine Epoxid-Gruppen aufweist;
- 25 b) katalytische Ringöffnung der Epoxid-Gruppen durch Reaktion mit einem Nucleophil unter Anwendung eines partikulären Katalysators, wobei die Partikelgröße des Katalysators größer als der mittlere Porendurchmesser des porösen Basisträgers ist;
- c) Umsetzung der in Schritt b) verbliebenen Epoxid-Gruppen der Poren-
30 flächen und Einführung von funktionellen Liganden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung dieser porösen Materialien, sowie ihrer Verwendung.

5 Poröse Basisträger, die geeignet sind für die Ausführung der vorliegenden Erfindung, sind in großer Zahl bekannt und auch kommerziell erhältlich. Dazu gehören sowohl partikuläre als auch nicht-partikuläre Basisträger. Nicht-partikuläre Basisträger sind beispielsweise Membranen, wie z.B. Flachmembranen oder Hohlfasermembranen, oder Gewebe. Geeignete
10 poröse Basisträger können sowohl aus anorganischen Materialien, z.B. oxidischen Materialien wie porösem Glas (CPC) oder SiO_2 , oder aus organischen Materialien, z.B. vernetzten Polymeren wie Mischpolymerisaten aus Glycidylmethacrylat und Ethylendimethacrylat oder aus Dihydroxypropylmethacrylat und Ethylendimethacrylat, bestehen. Derartige Basis-
15 träger können bereits Epoxid-Gruppen enthalten, wie es bei dem genannten Mischpolymerisat aus Glycidylmethacrylat und Ethylendimethacrylat der Fall ist. Es ist aber ebenfalls möglich, Epoxid-Gruppen nach dem Fachmann bekannten Reaktionen in einen porösen Basisträger einzuführen; z.B. durch Silanisierung eines porösen Basisträgers mit einem
20 3-Glycidoxypropyl-silan, oder durch Umsetzung eines Mischpolymerisates aus Dihydroxypropylmethacrylat und Ethylendimethacrylat mit Epichlorhydrin.

25 Nucleophile Agentien, die geeignet sind, mit den Epoxid-Gruppen zu reagieren und dabei hydrophile Gruppen einführen sind dem Fachmann bekannt. Dazu gehören Wasser, ein- oder mehrwertige Alkohole, wobei eine Hydroxylgruppe durch eine Amino- oder Thiolgruppe ersetzt sein kann, wie beispielsweise Ethylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit, 2-Aminoethanol, 2-Amino-1,3-propandiol, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (TRIS)
30 oder 4-Amino-4-(3-hydroxypropyl)-1,7-heptandiol. Weitere geeignete nucleophile Agentien sind hydrophile heterocyclische Derivate, wie beispielsweise 3-Amino-1-hydroxy-2-pyrrolidon.

Die erfindungsgemäß verwendeten partikulären Katalysatoren sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem (wasserunlöslichen) porösen oder unporösen Träger bestehen, dessen Oberfläche mit Ionenaustausch-

5 Liganden modifiziert ist. Als Katalysatorträger können silikathaltige Materialien wie beispielsweise Kieselgele oder Gläser benutzt werden. Ebenfalls geeignet sind vernetzte natürliche oder synthetische Polymere oder Copolymere wie beispielsweise vernetzte Styrol-Divinylbenzol-

10 Copolymere oder Partikel aus Polysacchariden wie vernetzte Cellulose oder Agarose. Besonders geeignet sind auch zusammengesetzte Katalysatorträger, die magnetisierbare Zusätze enthalten. Geeignete Materialien sind in großer Zahl kommerziell erhältlich. Die Katalysatorträger können - sofern die Ionenaustauschgruppen nicht bereits im Ausgangsmaterial vorhanden sind - nach bekannten Methoden zu geeigneten

15 Ionenaustauschern umgesetzt werden. Als Ionenaustauschgruppen können solche mit schwach oder stark sauren Eigenschaften, wie beispielsweise Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppen, oder solche mit schwach oder stark basischen Eigenschaften, wie beispielsweise Diethylaminoethyl (DEAE)- oder Diethyl-(2-hydroxypropyl)aminoethyl (QAE)-

20 Gruppen verwendet werden, wobei die Kationenaustauscher in der H^+ -Form und die Anionenaustauscher in der OH^- -Form vorliegen müssen.

Magnetische Katalysatorpartikel können durch Anwendung eines Magnetfeldes auf einfache Art aus dem Reaktionsansatz abgetrennt werden.

25

Der mittlere Porendurchmesser des porösen Basisträgers, sowie dessen Porengrößenverteilung bestimmen die Teilchengröße des erfindungsgemäß verwendeten partikulären Katalysators. Damit die Katalysatorpartikel nicht in die Poren des Basisträgers eindringen können, muß deren

30 Partikeldurchmesser ausreichend groß sein: dazu muß der (kleinste) Durchmesser des verwendeten partikulären Katalysators größer als der (mittlere) Porendurchmesser des porösen Basisträgers sein. Das

bedeutet, daß sich die Verteilungskurven des Porendurchmessers des porösen Basisträgers und der Partikelgröße des partikulären Katalysators nicht oder nur geringfügig überlappen dürfen. Für praktische Anwendungen ist diese Bedingung erfüllt, wenn der Überlappungsbereich beider Verteilungskurven weniger als 10 Prozent, insbesondere weniger als 5 Prozent, der jeweils auf 100 Prozent normierten Verteilungskurven beträgt.

Wenn die genannten Randbedingungen für die Größenverhältnisse zwischen Poren des porösen Basisträgers und der Partikelgröße des partikulären Katalysators eingehalten werden, werden bei Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens poröse Materialien erhalten, deren Außenfläche hydrophil modifiziert sind, und deren Porenninnenflächen einheitlich mit einem funktionellen Liganden modifiziert sind.

Die Umsetzung der Epoxid-Gruppen auf der Außenoberfläche der porösen Basisträger durch einen erfindungsgemäßen partikulären Katalysator erfolgt in salzfreiem (bidestillierten) Wasser oder gegebenenfalls in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel - bevorzugterweise Isopropanol (10 %, v/v).

Die Porenninnenflächen der erfindungsgemäßen porösen Materialien werden mit funktionellen Liganden belegt. Unter funktionellen Liganden werden beispielsweise Separationseffektoren oder auch Katalysatoren oder Enzyme verstanden.

Separationseffektoren erzeugen spezifische Wechselwirkungen, die für chromatographische Trennungen oder anderen Verteilungsverfahren, wie der Flüssig-Flüssig-Verteilung, verwendet werden können.

Die Epoxid-Gruppen in den Poren können weiter umgesetzt werden und Separationseffektoren eingeführt werden, wodurch Ionenaustauscher, thiophile Sorbentien oder Sorbentien für die Metallchelate- oder die hydro-

phobe Chromatographie und die Affinitätschromatographie, sowie auch für chirale Trennungen bereitgestellt werden. Dabei werden beispielsweise Phosphorsäure, Ammoniak, Diethylamin, Trimethylamin, schweflige Säure oder auch Komplexbildner wie Iminodiessigsäure, oder chirale Verbindungen, wie Proteine, Peptide oder Polysaccharidderivate, an den Oxiranring addiert; Beispiele für derartige Umsetzungen sind:

- a) Die Herstellung von thiophilen Sorbentien und von Sorbentien für die Metallchelatchromatographie ist, ebenso wie die Herstellung von Affinitätsträgern in DE 43 10 964 (EP 0 565 978) offenbart.
- b) In DE 43 33 674 (WO 95/09 964) und in DE 43 33 821 (WO95/09 695) sind Umsetzungen offenbart, mit derer Hilfe Ionenaustauscher bereitgestellt werden können.
- c) In DE 43 23 913 (WO 95/02 820) werden Sorbentien für die hydrophobe Interaktionschromatographie beschrieben.

Einzelheiten der Herstellung der verschiedenen Sorbentien und deren Verwendung können den oben genannten Druckschriften entnommen werden; die diesbezügliche Offenbarung dieser Druckschriften ist durch Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung eingeführt.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, sowie der korrespondierenden Anmeldung DE 197 42 853.3, eingereicht am 29.09.1997, sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen und Beispiele sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Herstellungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern und stellen keine Einschränkung des Erfindungsgedankens dar. In den folgenden
5 Beispielen bedeutet Raumtemperatur 15 - 25 °C. Reaktionsprodukte werden durch Filtration auf einer Glasfilternutsche (GF 2) isoliert und gewaschen.

10 **Beispiel 1: Einführung von reaktiven Oxirangruppen in einen hydroxylgruppenhaltigen Basisträger**

1 Gewichtsanteil (Trockengewicht) des porösen, organischen Copolymer-Träger TSK HW 40 C (Fa. Merck KGaA: Partikeldurchmesser: ca. 30 - 60
15 µm; Porendurchmesser ca. 6 nm) wird in 4 Gewichtsanteilen bidestilliertem Wasser suspendiert und mit 1,1 Gewichtsanteilen 1-Chlor-2,3-epoxypropan versetzt. Die Epoxidierung läuft unter Rühren bei 45 °C über 4 Stunden bei konstantem pH-Wert (9,0) ab. Das epoxidierte Gel wird abgenutscht und nacheinander mit 4 Gewichtsanteilen bidestilliertem
20 Wasser, 4 Gewichtsanteilen Methanol und 4 Gewichtsanteilen bidestilliertem Wasser salzfrei gewaschen und bei 40 - 50 °C im Vakuum getrocknet.

25 **Beispiel 2: Umsetzung der reaktiven Oxirangruppen auf der Außenoberfläche des porösen Trägermaterials**

1 Gewichtsanteil (Trockengewicht) des epoxidierten Copolymer-Trägers aus Beispiel 1 werden in 15 Gewichtsanteilen bidest. Wasser
30 aufgeschlämmt und mit 1 Gewichtsanteil einer 2,5gewichtsprozentigen wäßrigen Suspension des erfindungsgemäßen partikulären Katalysators (sulfonierte, unporöse Latex-Microspheres; Partikeldurchmesser: 1 µm;

Polybead® Sulfate, Polysciences, Inc., Warrington, PA, USA) versetzt und 20 Stunden bei RT gerührt.

5 Vor seiner Verwendung wird der partikuläre Katalysator mit 0,1 N Salzsäure in die entsprechende H^{\oplus} -Form überführt. Anschließend wird das Reagenz mit bidest. Wasser salzfrei gewaschen. Die Wiedergewinnung des partikulären Katalysators nach der Konditionierung bzw. vor und nach den Waschsritten erfolgt durch Zentrifugation oder Filtration.

10

Nach erfolgter Umsetzung wird der verwendete partikuläre Katalysator vom modifizierten Trägermaterial durch Filtration abgetrennt, wobei ein Filter entsprechender Porosität verwendet wird. Im vorliegenden Beispiel ist dies eine gesinterte Glasfritte der Porosität 2. Der so wiedergewonnene partikuläre Katalysator kann nach Konditionierung und anschließendem Waschen mit bidest. Wasser erneut verwendet werden.

15

Die Quantifizierung der durch das Festphasen-Reagenz hydrolysierten Epoxidgruppen erfolgt anhand der dem Fachmann bekannten Titration mit Na-thiosulfat und ergab 20 $\mu\text{mol/g}$ Trockengewicht bzw. 5 % der Epoxidgruppen des Ausgangsmaterials.

20

Beispiel 3: Umsetzung der verbleibenden reaktiven Oxirangruppen im Poreninneren mit Taurin (Aminoethansulfonsäure)

25

0,2 Gewichtsanteile Aminoethansulfonsäure (Taurin) werden in 10 Gewichtsanteilen bidestilliertem Wasser gelöst und der pH-Wert mit Natronlauge (10 M) auf pH 11 eingestellt und mit 1 Gewichtsanteil des nach Beispiel 2 hergestellten Trägermaterials unter Rühren versetzt. Die Umsetzung erfolgt über 48 Stunden bei 50 °C. Das erhaltene Gel wird abgenutscht, nacheinander zweimal mit je 10 Gewichtsanteilen

30

bidestilliertem Wasser und 4 Gewichtsanteilen Methanol gewaschen und bei 40 - 50 °C im Vakuum getrocknet.

- 5 Es wird ein poröses Material erhalten, dessen Außenflächen hydrophil mit Diolgruppen belegt sind, und das in den Poren stark saure Ionenaustauschgruppen aufweist; das so erhaltene poröse Material ist als Kationenaustauscher verwendbar.

10

Beispiel 4: Umsetzung der verbleibenden reaktiven Oxirangruppen im Poreninneren mit m-Aminophenylboronsäure

- 15 Versuch 3 wird mit m-Aminophenylboronsäure anstelle des Taurins wiederholt.

- 20 Es wird ein poröses Material erhalten, dessen Außenflächen hydrophil mit Diolgruppen belegt sind, und das in den Poren Affinitätsliganden aufweist; das so erhaltene poröse Material ist als Affinitätsträger beispielsweise für die Trennung von kohlenhydrathaltigen Verbindungen verwendbar.

25

30

Patentansprüche

1. Poröse Materialien, die hydrophile Außenflächen, sowie Porenflächen, die mit funktionellen Liganden besetzt sind, aufweisen,
5 erhältlich durch folgende Reaktionsschritte:
 - a) Einführung von Epoxid-Gruppen in einen porösen Basisträger, wobei die Porenflächen und die Außenflächen des Basisträgers modifiziert werden, soweit der Basisträger keine Epoxid-Gruppen aufweist;
 - 10 b) katalytische Ringöffnung der Epoxid-Gruppen durch Reaktion mit einem Nucleophil unter Anwendung eines partikulären Katalysators, wobei die Partikelgröße des Katalysators größer als der mittlere Porendurchmesser des porösen Basisträgers ist;
 - c) Umsetzung der in Schritt b) verbliebenen Epoxid-Gruppen der
15 Porenflächen und Einführung von funktionellen Liganden.
2. Materialien nach Anspruch 1, wobei der poröse Basisträger ein partikuläres Material darstellt.
- 20 3. Materialien nach Anspruch 1, wobei der poröse Basisträger eine Membran oder ein Gewebe darstellt.
4. Materialien nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei ein Separationseffektor als besagter funktioneller Ligand eingeführt ist.
25
5. Materialien nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei ein Katalysator oder Biokatalysator als besagter funktioneller Ligand eingeführt ist.
6. Verwendung eines porösen Materials nach Anspruch 4 zur chromatographischen Trennung mindestens zweier Substanzen.
30

7. Verwendung eines porösen Materials nach Anspruch 5 zur (bio)chemischen Umsetzung einer Substanz in einem Flüssigkeitsstrom.
- 5 8. Verfahren zur Herstellung von porösen Materialien nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit folgenden Verfahrensschritten:
- a) Einführung von Epoxid-Gruppen, sofern noch nicht im Ausgangsmaterial vorhanden, in den porösen Basisträger.
- 10 b) Umsetzung der Epoxid-Gruppen mit einem Nucleophil ausschließlich auf der Außenfläche des porösen Basisträgers in Gegenwart eines eines partikulären Katalysators, wobei die Partikelgröße des Katalysators größer als der mittlere Porendurchmesser des porösen Basisträgers ist.
- 15 c) Umsetzung der der in Schritt b) verbliebenen Epoxid-Gruppen, die sich auf der Porenfläche befinden, wobei funktionelle Liganden eingeführt werden.
9. Verfahren zur chromatographischen Trennung mindestens zweier Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß als Sorbens ein poröses
- 20 Material nach Anspruch 4 verwendet wird.
10. Verfahren zur (bio)chemischen Umsetzung einer Substanz in einem Flüssigkeitsstrom, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion unter Verwendung eines porösen Materials nach Anspruch 5 erfolgt.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01J20/32 G01N30/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 537 461 A (MERCK PATENT GESELLSCHAFT) 21 April 1993 cited in the application see page 3, line 35 - line 38 see page 4, line 37 - line 42 ---	1, 2, 4, 6, 9
A	WO 94 09063 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION) 28 April 1994 cited in the application see page 8, line 8 - line 30 ---	1-10
A	EP 0 228 090 A (CHEMICAL INSPECTION & TESTING INSTITUTE) 8 July 1987 see page 5, line 3 - line 12; claims 1, 2 -----	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 1999

Date of mailing of the international search report

05/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hilgenga, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05925

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 537461 A	21-04-1993	DE 4130475 A	18-03-1993
		CA 2078094 A	14-03-1993
		DE 59206807 D	29-08-1996
		JP 5203636 A	10-08-1993
WO 9409063 A	28-04-1994	AT 161866 T	15-01-1998
		DE 69316231 D	12-02-1998
		DE 69316231 T	20-08-1998
		EP 0665867 A	09-08-1995
		JP 8502534 T	19-03-1996
		US 5593729 A	14-01-1997
		US 5633290 A	27-05-1997
EP 228090 A	08-07-1987	JP 1982571 C	25-10-1995
		JP 4061809 B	02-10-1992
		JP 62158112 A	14-07-1987
		JP 1898002 C	23-01-1995
		JP 4068244 B	30-10-1992
		JP 62158113 A	14-07-1987
		DE 3682886 A	23-01-1992
		US 4694092 A	15-09-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05925

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 B01J20/32 G01N30/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 B01J G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 537 461 A (MERCK PATENT GESELLSCHAFT)) 21. April 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 35 - Zeile 38 siehe Seite 4, Zeile 37 - Zeile 42 ---	1, 2, 4, 6, 9
A	WO 94 09063 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION) 28. April 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 8, Zeile 8 - Zeile 30 ---	1-10
A	EP 0 228 090 A (CHEMICAL INSPECTION & TESTING INSTITUTE) 8. Juli 1987 siehe Seite 5, Zeile 3 - Zeile 12; Ansprüche 1,2 -----	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Januar 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hilgenga, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05925

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 537461 A	21-04-1993	DE 4130475 A	18-03-1993
		CA 2078094 A	14-03-1993
		DE 59206807 D	29-08-1996
		JP 5203636 A	10-08-1993

WO 9409063 A	28-04-1994	AT 161866 T	15-01-1998
		DE 69316231 D	12-02-1998
		DE 69316231 T	20-08-1998
		EP 0665867 A	09-08-1995
		JP 8502534 T	19-03-1996
		US 5593729 A	14-01-1997
		US 5633290 A	27-05-1997

EP 228090 A	08-07-1987	JP 1982571 C	25-10-1995
		JP 4061809 B	02-10-1992
		JP 62158112 A	14-07-1987
		JP 1898002 C	23-01-1995
		JP 4068244 B	30-10-1992
		JP 62158113 A	14-07-1987
		DE 3682886 A	23-01-1992
		US 4694092 A	15-09-1987
