



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 98477

(13) C2

(51) МПК

A24B 15/30 (2006.01)

A24D 3/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 06702	(72) Винахідник(и):	Ріс Ентоні (GB/SE), Біллінг Йохан (SE), Йілмаз Еджевіт (DE/SE)
(22) Дата подання заявки:	26.11.2007	(73) Власник(и):	БРІТІШ АМЕРІКАН ТОБАККО (ІНВЕСТМЕНТС) ЛІМІТЕД, Globe House, 1 Water Street, London WC2R 3LA, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2012	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	0602625-6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	XIA YANG ET AL: "Analysis of the tobacco- specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1- (3-pyridyl)-1-buta nol in urine by extraction on a molecularly imprinted polymer column and liquid chromatography/atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry" ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 77, no. 23, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 7639-7645, XP009092657 ISSN: 0003- 2700 WO 2005/112670 A, 01.12.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.12.2006		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	SE		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.10.2009, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2012, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2007/062781, 26.11.2007		

(54) МОЛЕКУЛЯРНО ВДРУКОВАНИЙ ПОЛІМЕР, СЕЛЕКТИВНИЙ ВІДНОСНО СПЕЦИФІЧНИХ ДО ТЮТЮНУ НІТРОЗАМІНІВ, КУРИЛЬНИЙ ВИРІБ, ФІЛЬТР ДЛЯ ТЮТЮНОВОГО ДИМУ ТА НАБІР, ЩО МІСТЯТЬ ПОЛІМЕР, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМЕРУ, СПОСІБ ОБРОБКИ ТЮТЮНОВОГО ПРОДУКТУ ТА СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ТЮТЮНОВОГО МАТЕРІАЛУ

(57) Реферат:

У заявці описаний клас молекулярно вдрукованих полімерів, які специфічно розпізнають СТНА й зв'язуються з ними, вони застосовані, наприклад, для аналізу й виділення СТНА з біологічних рідин. Такі полімери також застосовані у способах обробки й виготовлення тютюнових продуктів і матеріалів.

UA 98477 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід у цілому відноситься до молекулярно вдрукованих полімерів і до застосування молекулярно вдрукованих полімерів при біологічному аналізі й витягу метаболітів нікотину. Точніше, даний винахід відноситься до молекулярно вдрукованих полімерів, що мають специфічність стосовно специфічних для тютюну нітрозамінів, і включає спосіб застосування цих полімерів для обробки тютюну, замінників тютюну і їх похідних з метою зменшення концентрації цільових сполук, що містяться в них.

Рівень техніки

В області медичних, які стосуються режимів харчування, екологічних і хімічних наук існує все зростаюча потреба у селективному виділенні конкретних речовин зі складних сумішей родинних речовин. Завданням може бути кількісна екстракція деякої сполуки або сполук, визначення їх концентрацій або селективне видалення цільової сполуки з багатокomпонентної суміші.

Усе більш суворий санітарний нагляд збільшив потребу у методиках, що дозволяють проводити селективне кількісне визначення небезпечних продуктів і метаболітів у деяких постійно широко розповсюджених речовинах, які використовуються. Особливу заклопотаність викликають хімічні сполуки, пов'язані з використанням продуктів на основі тютюну, ці сполуки споконвічно втримуються у самих свіжих листах тютюну або утворюються під час паління. У зв'язку із цим особливе значення надається сполукам, що містять нітроз, таким як нітрозаміни.

З метою зменшення небезпек, пов'язаних з палінням, розроблені деякі фармацевтичні продукти, що містять тільки нейроактивну речовину, нікотин, хімікат, що вважається відповідальним за залежність від курильного матеріалу.

Із числа композицій, що містять нікотин, які призначені для відвикання від паління, найбільш широке поширення знайшла жувальна гумка, що містить нікотин. Контроль якості, необхідний при її виготовленні, включає моніторинг змісту нікотину, а також моніторинг первинних продуктів окислювання нікотину - котиніну, міосміну, нікотин-цис-N-оксиду, нікотину-транс-N-оксиду й бета-нікотирину. Також бажано, якщо не необхідно, кількісне визначення норнікотину, анатабіну й анабазину. У даній області техніки необхідні поліпшені способи й матеріали для такого моніторингу й кількісного визначення.

Використання таких замінників сигарет може привести до утворення нітрозамінних метаболітів нікотину *in vivo* за допомогою природних процесів метаболізму під час перебування нікотину у тканинах організму. Вміст цих метаболітів менших концентрацій, при яких більшість аналітичних методик дозволяють провести кількісне визначення. Тому на додаток до методик і матеріалів, призначених для використання при виготовленні продукту, зберігається необхідність у поліпшених методиках моніторингу низьких вмістів метаболітів нікотину *in vivo*.

Хоча методики й матеріали для кількісного визначення, зменшення вмісту або видалення компонентів з тютюну й тютюнового диму необхідні для нових продуктів, вони необхідні й для традиційних тютюнових продуктів. Такі компоненти включають специфічні для тютюну нітрозаміни (СТНА) і їх алкалоїдні попередники: 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон ("NNK"), 4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)бутаналь ("NNA"), N-нітрозонорнікотин ("NNN"), N-нітрозозанабазин ("NAB"), N-нітрозозанатабін ("NAT"), 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанол ("NNAL"), 4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)-1-бутанол ("3-NNAL"), 4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил) бутанову кислоту ("3-NNAC").

Для правильного кількісного визначення кількості таких цільових сполук, які містяться у біологічних рідинах людини, розроблені методики аналізу алкалоїдів, особливо нітрозилізованих продуктів розкладання й метаболітів у тютюні. Існуючі методики хроматографічного поділу й екстракції, що застосовуються для цього аналізу, не мають надійності, чутливості й експресності, необхідні для дослідження великої кількості зразків, що відбирають при обстеженні населення у цілому. При використанні існуючих методик внаслідок низьких концентрацій нітрозамінів, які звичайно містяться у кількостях, що становлять пікограми на мілілітр, до проведення аналізу необхідна складна обробка зразка, що включає багатоступінчасту екстракцію й часто хімічне одержання похідних (наприклад, дейтерування перед проведенням мас-спектрометрії) зразка до проведення аналізу. Однією причиною цієї складності є те, що існуючі матеріали, які застосовуються для поділу, не є настільки селективними, якими, наприклад, можуть бути стосовно розглянутих метаболітів антитіло або біологічний рецептор, оскільки вони ґрунтуються на таких фізико-хімічних характеристиках, як заряд або гідрофобність метаболітів. Ці фізико-хімічні характеристики можуть збігатися з характеристиками інших нецільових молекул, що перебувають у зразка. Тому для медичного аналізу необхідний швидкий і простий спосіб аналізу СТНА.

В останні роки з'явилося багато повідомлень про селективне розпізнавання невеликих молекул за допомогою матеріалів, приготовлених за допомогою молекулярного вдрукування

(молекулярно вдруковані полімери, або МВП). МВП є полімерами, що містять реакційноздатні центри, яким надана здатність селективно зв'язуватися із цільовими сполуками. Отримані без утворення ковалентних зв'язків молекулярно вдруковані матеріали застосовувалися для хірального розпізнавання різних невеликих молекул, включаючи лікарські засоби, цукру, нуклеотидні підстави й пестициди, а також стероїди й пептидні гормони. Висока спорідненість і селективність стосовно цільової обумовленої сполуки, характерні для деяких вдрукованих матеріалів, підтверджені порівнянням з відповідними імуноафінними (ІА) фазами. Однак, на відміну від цих останніх фаз, МВП матеріали легко одержати, вони стабільні у більшості середовищ і придатні для повторного використання протягом тривалих періодів часу. Тому в цей час досліджується застосування МВП матеріалів у хроматографії, поділі (безперервному або періодичному), хімічних сенсорах і для проведення специфічних аналізів.

Іншою методикою є твердофазна екстракція (ТФЕ) аналізованих речовин, які містяться у низьких концентраціях у біологічних зразках або у складних матрицях. ТФЕ може забезпечити селективне збагачення й очищення аналізованої речовини до ступенів, недоступних для існуючих методик. Молекулярно вдрукована твердофазна екстракція (МВТФЕ) застосовувалася для біологічних аналізів, аналізів харчових продуктів і об'єктів навколишнього середовища. У цих випадках застосування досягнуті селективне збагачення й очищення аналізованої речовини, що забезпечило високу точність і зниження межі виявлення (ЗМВ) при наступному хроматографічному (наприклад, за допомогою ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія)) або мас-спектрометричному кількісному визначенні.

Внаслідок їх високої селективності у сполученні з гарною спорідненістю стосовно цільової молекули або групи цільових молекул, до МВП виявлений значний інтерес у харчовій промисловості, як до засобу підвищення якості харчових продуктів. Для цього необхідно застосовувати МВП із метою селективного видалення небажаних компонентів з матриці харчового продукту. Оскільки ці компоненти звичайно утримуються в низьких концентраціях, емність МВП звичайно не є обмежуючим чинником.

За даними WO 05/112670, що включена у даний винахід як посилання, може бути кращим використання МВП, здатного селективно абсорбувати найпоширеніші нітрозилзовані похідні нікотину зі складних матриць, таких як сеча, з кількісним витяганням і тим самим забезпечувати низьку погрішність при визначенні концентрацій речовин. Приклади, наведені у WO 05/112670, обмежуються МВП, отриманими з використанням кислих або сильно кислих мономерів-матриць, таких як метакрилова кислота (МАК), трифторметакрилова кислота (ТФМАК), 4-вінілбензойна кислота або 4-вінілбензолсульфонова кислота.

На додаток до проведення кількісного визначення широко відомі спроби зниження шкідливого впливу при споживанні матеріалу, що містить тютюн, замітники тютюну або їх суміші, шляхом зменшення вмісту цільових сполук. Таке зменшення можна забезпечити у самому матеріалі або в його похідних, таких як екстракт матеріалу. Зменшення також можна забезпечити у продуктах термічного розкладання матеріалу, тобто в основному і побічному струмені диму, що утворюється при горінні, або в аерозолях, що утворюються при нагріванні матеріалу до температури, яка менша температури його горіння.

Однією дуже добре відомою методикою зменшення такого типу є обробка продуктів термічного розкладання матеріалу за допомогою фільтра, що поглинає з них небажані компоненти. Альтернативна методика включає рідинну екстракцію матеріалу, наприклад, розкрити в описі патенту США US-5601097. Відповідно до цього опису зміст білка в тютюновому матеріалі зменшують шляхом обробки тютюну розчином, що містить поверхнево-активну речовину для екстракції поліпептидів, відділення розчину, видалення поверхнево-активної речовини й поліпептидів з розчину й об'єднання розчину з тютюновим матеріалом. У заявці на міжнародний патент WO 01/65954 розкритий спосіб, в якому для селективного зменшення вмісту або видалення нітрозамінів тютюн взаємодіє з надкритичною екстрагуючою рідиною, такою як надкритичний діоксид вуглецю.

Ці способи рівною мірою застосовані й до самого тютюну, і до заміників тютюну, тобто природним або синтетичним матеріалам, які мають характеристики, подібні з характеристиками натурального тютюну, що дозволяє споживати їх подібним зі споживанням тютюну чином, шляхом паління, жування, вдихання або іншим чином.

Розпочато спробу видалення нікотину з тютюнового диму з використанням МВП, як це описано у публікації Liu, Y., et al., Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction Sorbent for Removal of Nicotine from Tobacco Smoke, Analytical Letters, Vol. 36, No. 8, pp 1631-1645 (2003). МВП, описаний у цій публікації, призначений для зв'язування нікотину, але не більше токсичних метаболітів нікотину, таких як нітрозаміни. Залишається неясним, чи дійсно МВП був

селективним стосовно нікотину, оскільки у науковій методиці, яка використовувалася для одержання даних, були відсутні основні перевіряльні елементи.

Як описано у WO 05/112670, МВП, селективні стосовно СТНА, можна використовувати для обробки тютюнових продуктів і тим самим зменшити вміст однієї або більшої кількості сполук, що містять нітроз, у тютюновому продукті. Такі МВП також застосовуються для аналізу й визначення вмісту СТНА in vivo, звичайно у зв'язку зі споживанням тютюнових продуктів і виготовленням і оцінкою не тютюнових продуктів. Таким чином, незважаючи на наявні досягнення, у даній області техніки зберігається необхідність у нових МВП і способах їх застосування для вивчення нікотину й метаболітів нікотину.

Короткий виклад сутності винаходу

У зв'язку з необхідністю, що існує в даній області техніки, у даному винаході розроблені спеціальні МВП, які є особливо селективними стосовно сполук, що містять нітроз.

МВП, запропоновані у даному винаході, можна одержати, наприклад, шляхом співполімеризації нейтрального мономеру або мономерів, які містять функціональні групи, і гідрофобного реагенту, що зшивається, у присутності структурного аналога нітрозаміну у полімеризаційному середовищі, який містить вільнорадикальний ініціатор, з наступним видаленням матриці із МВП.

Даний винахід включає застосування МВП для аналітичної й препаративної екстракції, у хроматографії, для попередньої обробки аналізованого зразка, у хімічних сенсорах або в якості твердофазного фільтра для екстракції СТНА з речовин або об'єктів, що містять нікотин.

Один варіант здійснення відноситься до молекулярно вдрукованого полімеру, селективному щонайменше стосовно одному специфічному для тютюну нітрозаміну (СТНА), полімер отриманий з використанням речовин, що включають СТНА або його структурний аналог, нейтральну утримуючу функціональну групу мономер і гідрофобний реагент, що зшивається. Структурний аналог СТНА може являти собою енаміновий аналог СТНА або сульфонамідний аналог СТНА або амідний аналог СТНА, наприклад, формамідний аналог СТНА. Нейтральний мономер, який містить функціональну групу, можна вибрати із групи, що включає 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА), акриламід, метакриламід, гліцеринмоноакрилат і гліцеринмонометакрилат. Гідрофобний реагент, що зшивається, можна вибрати із групи, що включає етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА), триметилпропантриметакрилат (ТРИМ) і дивінілбензол (ДВБ).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полімер може бути селективним стосовно NNK, NNA, NNN, NAB, NAT, NNAL, 3-NNAL або 3-NNAC.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до курильного виробу, що містить курильний матеріал і молекулярно вдрукований полімер, що відповідає варіанту здійснення, описаному вище.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу фільтр для тютюнового диму може включати молекулярно вдрукований полімер, що відповідає зазначеному вище.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу набір може включати молекулярно вдрукований полімер, що відповідає зазначеному вище, і інструкції із застосування молекулярно вдрукованого полімеру для проведення щонайменше однієї з наступних дій: виявлення, кількісного визначення й відділення нітрозамінів, що містяться у зразку.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу одержання молекулярно вдрукованого полімеру, селективного стосовно СТНА, що включає співполімеризацію щонайменше одного нейтрального мономеру, який містить функціональну групу, й щонайменше одного гідрофобного реагенту, що зшивається, у присутності щонайменше одного структурного аналога СТНА в полімеризаційному середовищі, що містить щонайменше один вільнорадикальний ініціатор, з одержанням молекулярно вдрукованого полімеру, зв'язаного зі структурним аналогом СТНА, і видалення структурного аналога СТНА з молекулярно вдрукованого полімеру.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу зменшення вмісту щонайменше одного СТНА у тютюновому продукті, що включає обробку тютюнового продукту молекулярно вдрукованим полімером, запропонованим у даному винаході. Тютюновий продукт можна одержати термічним розкладанням матеріалу, що містить тютюн, замінник тютюну або їх суміш, наприклад, шляхом нагрівання матеріалу до температури, яка менша температури його горіння, шляхом спалювання матеріалу або шляхом взаємодії матеріалу, що містить тютюн, замінник тютюну або їх суміш, з розчинником.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу виготовлення тютюнового матеріалу, що включає стадії обробки матеріалу, який містить тютюн, замінник тютюну або їх суміш, розчинником з одержанням екстракту, взаємодії екстракту з молекулярно

вдрукованим полімером, запропонованим у даному винаході, для зниження його вмісту в екстракті й об'єднання обробленого екстракту з екстрагованим тютюновим матеріалом.

У даному описі "тютюновий продукт" означає матеріал, що містить тютюн (включаючи листи тютюну або середні жилки тютюнових листів), або замітник тютюну, або суміш тютюну й замітників тютюну, і похідні такого матеріалу, включаючи екстракти матеріалу, дим, що утворюється при термічному розкладанні матеріалу, і аерозолі, що утворюються при нагріванні матеріалу до температури, яка менша температури його горіння.

Якщо тютюновий продукт є похідним, отриманим при термічному розкладанні матеріалу, що містить тютюн або замітник тютюну, то розкладання можна виконати шляхом спалювання матеріалу, як у звичайній сигареті, або шляхом нагрівання матеріалу до температури, яка менша температури його горіння, відповідно до методики, що використовується для деяких відомих альтернативних тютюнових продуктів з метою одержання аерозолі, який вдихується споживачем.

Альтернативно, тютюновий продукт може бути похідним, отриманим обробкою матеріалу, що містить тютюн або замітник тютюну, за допомогою розчинника. Даний винахід краще відноситься до способу виготовлення курильного матеріалу, що включає стадії екстракції курильного матеріалу розчинником, обробки екстракту за допомогою МВП, селективного по відношенню щонайменше до однієї нітрозосполуки, для зменшення його вмісту в екстракті й об'єднання обробленого екстракту з курильним матеріалом.

У цьому способі курильний матеріал може перебувати у будь-якій звичайній формі, наприклад, у формі тонкоподрібненого продукту, тютюнових відходів, що складаються із середніх жилок, фарматури, нарізаних листів, кришених середніх жилок або будь-якої їх комбінації. Розчинник може бути водним або неводним, таким як метанол, етанол або надкритичне рідинне екстракційне середовище, таке як надкритичний рідкий діоксид вуглецю. Екстракцію можна проводити при будь-яких умовах, що підходять для екстракції сполук із тютюну, що містять азот.

Даний винахід також включає курильний виріб, що містить тютюн або замітник тютюну й МВП, що селективно видаляє щонайменше одну сполуку, яка містить нітроз, із продукту його термічного розкладання.

Курильний виріб, запропонований у даному винаході, може перебувати у будь-якій звичайній формі, наприклад, у формі сигарети, сигари або сигарили. Зокрема, курильний виріб може включати стрижень із курильного матеріалу, необов'язково в обгортці, з фільтром або без нього. Обгорткою може бути папір, тютюновий лист, відновлений тютюн або замітник тютюну. Альтернативно, якщо, наприклад, курильний виріб призначений для утворення невеликого бічного струменя диму або забезпечення низького ступеня піролізу продукту у головному струмені диму, обгортка може складатися з негорючого неорганічного матеріалу, такого як керамічний матеріал. Фільтр може бути виготовлений з будь-якого підходящого матеріалу, наприклад, волокнистої ацетилцелюлози, поліпропілену або поліетилену, або паперу.

Переважно, щоб курильний матеріал був тютюном, але їм може бути й замітник тютюну, такий як не тютюновий курильний матеріал. Прикладами не тютюнових курильних матеріалів є висушений і зав'язаний рослинний матеріал, включаючи плодові матеріали, і синтетичний курильний матеріал, який можна виготовити з альгінатів і речовини, яка утворює аерозоль, такої як гліцерин. Курильний матеріал також може включати суміш тютюну й не тютюнових курильних матеріалів. Якщо курильний матеріал включає тютюн, то тютюн може бути будь-якого підходящого типу або їх сумішшю, включаючи листи або середні жилки повітряного, вогневого, димового або сонячного сушіння, і потім вони можуть бути оброблені за будь-якою підходящою технологією. Наприклад, тютюн може бути нарізаним, скришеним, витягнутим або відновленим. Курильний матеріал також може включати звичайні добавки, такі як поліпшуючі речовини, барвники, зволожувачі (такі як гліцерин і пропіленгліколь), інертні наповнювачі (такі як крейда) і смакові речовини (такі як цукор, лакриця й какао).

Даний винахід також може застосовуватися до тютюну, що призначений для впливу через рот або через ніс шляхом смоктання, жування або втягування через ніс, а не паління. Такі продукти включають нюхальний тютюн, снас (шведський тютюн, що закладається в рот під верхню губу) і жувальний тютюн.

МВП можна включати у курильний матеріал. Відповідно до цього даний винахід включає курильний матеріал, що містить МВП, який селективно видаляє щонайменше один специфічний для тютюну нітрозамін із продуктів термічного розкладання курильного матеріалу.

Альтернативно, якщо курильний виріб включає стрижень курильного матеріалу в обгортці, то МВП можна включити в обгортку. Тому даний винахід включає обгортковий матеріал для курильних виробів, що включає молекулярно вдрукований полімер, який селективно видаляє

цільовий компонент із продуктів термічного розкладання курильного матеріалу. Обгорткою може бути матеріал на основі целюлози, такий як папір, або матеріал на основі тютюну, такий як відновлений тютюн.

Кращими курильними виробами, запропонованими у даному винаході, є сигарети, що містять стрижень із тютюну, обгортку й фільтр, що включає МВП, який селективно видаляє щонайменше один специфічний для тютюну нітрозамін із продуктів термічного розкладання курильного матеріалу.

Даний винахід також включає фільтр для тютюнового диму, що включає МВП, який селективно видаляє щонайменше один специфічний для тютюну нітрозамін із продуктів термічного розкладання курильного матеріалу. Фільтр для тютюнового диму можна виготовити окремо від курильного виробу, наприклад, у вигляді власника для сигарети або сигари або він може бути вбудований у курильний виріб, наприклад, у вигляді сигарети з фільтруючим мундштуком.

Фільтри для тютюнового диму у вигляді фільтруючих мундшуків можуть мати будь-яку звичайну конструкцію. Наприклад, він може являти собою фільтр "далматинського" типу, що включає секцію волокнистого фільтруючого матеріалу, такого як ацетилцелюлоза, і МВП перебуває у здрібненому виді й розподілений по всій секції. Альтернативно фільтр може являти собою фільтр типу порожнини, що включає кілька секцій, у якому МВП може перебувати між двома сусідніми секціями волокнистого фільтруючого матеріалу. Фільтр для тютюнового диму також може включати інші поглинаючі матеріали, такі як іонообмінна смола, цеоліт, діоксид кремнію, оксид алюмінію або амберліт.

При використанні дим проходить через фільтр, МВП селективно поглинається з диму й утримує цільові сполуки й профільтрований дим надходить до курця.

Фільтри для тютюнового диму й курильні вироби, запропоновані у даному винаході, можуть включати засоби захисту МВП при його використанні від впливу диму або зменшення його впливу. Це можна забезпечити за допомогою цілого ряду різних методик. Наприклад, фільтр для тютюнового диму може включати фільтруючий елемент поглинання речовин з парової або дисперсної фази диму. Такі фільтруючі елементи можуть включати звичайний адсорбент, такий як активоване вугілля, що може перебувати у будь-якій звичайній формі, такий як пасма, частки, гранули, тканина або папір. Фільтруючий елемент також може бути селективним поглиначем, таким як іонообмінна смола, цеоліт, діоксид кремнію, оксид алюмінію або амберліт. Засоби захисту МВП можуть включати два або більшу кількість таких фільтруючих елементів різного складу, наприклад, перший фільтруючий елемент із ацетилцелюлози й другий фільтруючий елемент із активованого вугілля. Застосування декількох фільтруючих елементів у фільтрах для тютюнового диму й курильних виробів добре відомо й можна використовувати будь-яку звичайну конфігурацію фільтра й відповідні технології виготовлення.

Короткий опис креслень

На фіг. 1 наведена схема методики синтезу вдрукованого полімеру;

На фіг. 2 наведені специфічні для тютюну нітрозаміни;

На фіг. 3 наведені ізостеричні аналоги нітрозамінів;

На фіг. 4А наведені приклади аналогів цільових сполук на основі аміду й сульфонаміду;

На фіг. 4В наведений енаміновий аналог цільової сполуки (MPAPB), що застосовується як матриця для одержання МВП, призначеного для екстракції NNAL;

На фіг. 5 наведена хімічна структура 2-гідроксіетилметакрилату;

На фіг. 6 наведена хімічна структура етиленглікольдиметакрилату;

На фіг. 7 наведені дані по екстракції N-нітрозопіперидина й нікотину у випадках, коли матрицею 1 є формамід, матрицею 2 є енамін і матрицею 3 є сульфонамід;

На фіг. 8 наведені виражені у відсотках кількості СТНА й нікотину, екстраговані з водяного розчину;

На фіг. 9 наведені виражені у відсотках кількості СТНА, що виділилися після промивання водою;

На фіг. 10 наведені виражені у відсотках кількості СТНА й нікотину, екстраговані з водяного розчину;

На фіг. 11 наведені виражені у відсотках кількості СТНА, що виділилися після промивання водою;

На фіг. 12 наведені виражені у відсотках кількості нікотину, не утриманого після введення п'яти окремих порцій зразка;

На фіг. 13 наведені виражені у відсотках кількості NNN, не утриманого після введення п'яти окремих порцій зразка;

На фіг. 14 наведені виражені у відсотках кількості NNK, не утриманого після введення п'яти окремих порцій зразка;

На фіг. 15 наведені виражені у відсотках кількості NAT, не утриманого після введення п'яти окремих порцій зразка;

5 На фіг. 16 наведені виражені у відсотках кількості NAB, не утриманого після введення п'яти окремих порцій зразка;

На фіг. 17 наведений вид збоку часткового поздовжнього перетину з розривом курильного виробу з фільтром для тютюнового диму, запропонованим у даному винаході; і

10 На фіг. 18 наведений аналогічний представлений на Фіг. 17 вид курильного виробу з альтернативним фільтром для тютюнового диму, запропонованим у даному винаході.

На кресленнях подібні елементи позначені однаковими номерами.

Докладний опис винаходу

Молекулярне вдрукування звичайно складається з наступних стадій: (1) сполуці-матриці, якою може бути цільова молекула або її структурний аналог, дають взаємодіяти у розчині з обраним мономером або мономерами, що містять функціональні групи, з утворенням комплексу матриця-мономер; (2) комплекс матриця-мономер співполімеризують з мономером, що зшивається, з одержанням полімерної сітки, що включає сполуку-матрицю; (3) сполуку-матрицю екстрагують із полімерної сітки з утворенням МВП, який можна використовувати для селективного зв'язування цільової молекули. До стадії (3), на якій одержують МВП у вигляді твердого полімеру (або моноліту), його звичайно подрібнюють і просівають із одержанням фракції подрібненої речовини, що має необхідний розмір часток. При одержанні за методиками суспензійної або емульсійної полімеризації таке подрібнювання й просівання не потрібно, оскільки розмір часток можна регулювати у потрібних межах під час полімеризації. Подрібнений матеріал, отриманий по кожній із зазначених вище методик, можна помістити в хроматографічну або твердофазну екстракційну колонку і використовувати для хроматографічного відділення матриці від інших компонентів суміші, включаючи молекули, що мають подібну структуру або функціональні групи.

Реакційноздатні центри у молекулярно вдрукованому полімері, що стали доступними після видалення сполуки-матриці, будуть перебувати у стереохімічній конфігурації, придатній для реакції зі свіжими молекулами цільової сполуки. Тому полімер можна використовувати для селективного зв'язування молекул цільової сполуки.

Для одержання молекулярно вдрукованих єднальних центрів широко застосовують методику "не ковалентного зв'язування". Це уможливорює не ковалентну самозбірку сполуки-матриці й мономерів, які містять функціональні групи, з утворенням комплексу матриця-мономер з наступною радикальною полімеризацією у присутності мономера, що зшивається, і заключною екстракцією сполуки-матриці. За відомими методиками також можна провести ковалентне вдрукування, при якому молекула-матриця й підходящий мономер або мономер ковалентно зв'язуються один з одним до полімеризації. Характеристика зв'язування МВП, отримані по кожній із зазначених вище методик, можна досліджувати шляхом повторного зв'язування молекули-матриці.

Полімеризацію проводять у присутності пороутворюючого розчинника, називаного пороутворювачем. Для стабілізації електростатичних взаємодій між мономерами, які містять функціональні групи, й сполукою-матрицею пороутворювач часто вибирають із числа апротонних розчинників, що мають полярність від низької до середньої. Сполуки-матриці часто мають від помірної до високої розчинність у полімеризаційному середовищі й тому їх, а також їхні структурні аналоги можна використовувати безпосередньо за такою стандартною методикою.

Якщо в якості матриці можна використовувати саму цільову молекулу, то звичайно переважно використовувати структурний аналог цільової молекули, оскільки: (а) цільова молекула може бути нестабільною при умовах проведення полімеризації або може інгібувати полімеризацію; (b) цільова молекула може бути недоступна у достатній кількості внаслідок складності її синтезу або високої вартості або за обома причинами; (с) цільова молекула може бути нерозчинна або погано розчинна у попередньо приготовленій суміші для полімеризації; (d) МВП може залишатися забрудненим невеликими кількостями цільових молекул, що збереглися у важкодоступних областях полімерної сітки, які можуть виділятися із МВП під час використання; і/або (е) цільова аналізована речовина (речовини) може становити значну небезпеку для здоров'я і його не слід використовувати як матрицю (матриці). Особливо у випадку нітрозосполук, відомих, як СТНА й описаних нижче, як сполуки-матриці часто зручніше використовувати їх аналоги, що містять функціональні групи. Наприклад, сполуками-матрицями можуть бути сульфонамідні, енамінові або амідні, наприклад, формамідні похідні СТНА, приклади яких наведені на фіг. 2.

Якщо МВП одержують із використанням аналога цільової сполуки, що містить функціональні групи, то цей аналог повинен бути ізостеричним і переважно також ізоелектронним із цільовою сполукою або він може містити субструктуру цільової сполуки, в якій можуть бути ймовірними сильні взаємодії.

5 При використанні у даному винаході "структурний аналог" молекули не ідентичний вихідній молекулі, а є частиною або цілим, подібним із частиною вихідної молекули або всією вихідною молекулою за формою молекули, розподілу електронної щільності або інших характеристик.

Сполуки, які містять нітроз, особливо нітрозаміни, що описуються загальною формулою $O=N-N(R_1)(R_2)$, входять до числа численних інгредієнтів тютюну, для яких припущено, що вони впливають на споживачів. Для даного винаходу становить інтерес група нітрозамінів, які перебувають у натуральному тютюні, СТНА, див. фіг. 2.

10 Можливі ізостеричні аналоги цільових нітрозамінів представлені на фіг. 3. Всі наведені молекули є похідними вихідного аміну й можуть бути синтезовані в одну стадію із вторинного аміну й відповідного альдегіду або хлорангіриду кислоти. Молекулярні моделі енаміну (фіг. 4B) показують, що існує гарна стерична компліментарність із NNAL.

15 МВП, описані у WO 05/112670, виявляють перспективні результати при використанні для аналізу й екстракції численних метаболітів нікотину з розчинів для аналізу, рідин організму й тютюнових матеріалів. Однак, оскільки СТНА представляє спеціальний обмежений інтерес, постійно проводяться дослідження з пошуку нових шляхів витягу цих речовин з різних матеріалів. У зв'язку із цим вивчене утворення МВП із використанням нових матеріалів і способів.

20 Розробка нових МВП починається з вибору матриці. Як відзначено вище, матриця надає полімеру селективність і в ідеальному випадку повинна бути хімічно стабільна, легко доступна, зручна у використанні й повинна надавати здатність доселективного зв'язування. Оскільки одним завданням даного винаходу є зменшення впливу нітрозамінів на людину, вони не є можливими матрицями. Замість них для заміни нітрозогрупи можна використовувати формаміди, енаміни й сульфонаміди (див. фіг. 2), оскільки вони мають подібну геометрію й частковий негативний заряд у такому ж положенні.

Мономер, реагент, що зшивається, умови полімеризації (наприклад, розчинник або пороутворювач, ініціатор і температура) також впливають на характеристики кінцевого МВП. Дослідженими мономерами є кислотний МАК, а також нейтральний мономер 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА), див. фіг. 5. Реагент, що зшивається, який в остаточному підсумку надає полімеру об'єм, також впливає на те, чи буде полімер гідрофільним або гідрофобним. Тому досліджені гідрофільний реагент, що зшивається, РЕТРА і гідрофобний ЕДМА, див. фіг. 6. Для полімеризації досліджені й термічне, і фотохімічне ініціювання. Попередні експерименти показали, що нейтральний, гідрофобний МВП із вдрукованим енаміном або сульфонамідом і отриманий шляхом полімеризації за допомогою УФ-випромінювання, приводить до несподіваних результатів. Проведено порівняльний, аналіз кислотного й гідрофільного МВП і результати представлені нижче.

40 З метою роз'яснення, а не накладення обмежень, даний винахід буде додатково більш докладно описаний з посиланням на ряд прикладів. Даний винахід відноситься до молекул-матриць, полімерних матеріалів, призначених для зв'язування СТНА, що містяться в органічних або водних системах, і на закінчення - до застосування зазначених матеріалів, наприклад, при аналітичних і препаративних поділах, у хроматографії, для попередньої обробки аналізованого зразка й у хімічних сенсорах. Якщо не зазначене інше, то матеріали є у продажу або можуть бути отримані за звичайними методиками.

Приклад 1: Одержання МВП для дослідження




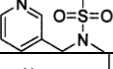
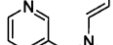
Одержували 12 різних МВП, що характеризувало всі можливі комбінації 3 матриць (формамід, енамін і сульфонамід), 2 мономерів (кислого й нейтрального) і 2 реагентів, що зшиваються (гідрофільного й гідрофобного). МВП досліджували з використанням суміші складу 1:1 N-нітрозопіперидину й (-)-нікотину у воді. Також отримані й досліджені при аналогічних умовах не вдруковані полімери порівняння. Результати наведені на фіг. 7. Приклади одержання матриць - енаміну й піридинкарбінолу, а також додатковий опис методик, які можна використовувати для завдань даного винаходу, наведені у WO 05/112670.

55 З фіг. 7 видно, що при використанні кислих мономерів МВП зв'язує більші кількості нікотину. Для випадків, у яких необхідно провести дослідження для СТНА, а вміст нікотину не повинен мінятися, такий мономер є менш підходящим. Крім того, видно, що МВП із гідрофобним реагентом, що зшивається, краще зв'язується з нітрозаміном, чим гідрофільний МВП.

Приклад 2: Одержання МВП для проведення порівняльних аналізів

Внаслідок знезацька гарних характеристик нейтрального гідрофобного МВП, представлених на фіг. 7, для наступних аналізів обраний нейтральний гідрофобний МВП із вдрукованим енаміном або сульфонамідом і отриманий шляхом полімеризації за допомогою УФ-випромінювання. Для порівняння у число зразків також включений гідрофільний МВП, що має найкращі характеристики. Одержали 7 МВП із використанням параметрів, наведених у таблиці 1.

Таблиця 1

Назва	Матриця	Мономер	Реагент, що зшивається
МВП1		ГЕМА	ЕДМА
МВП 2		РЕТРА	РЕТРА
МВП 3		ГЕМА	ЕДМА
МВП 4	Аналог NNAL	ГЕМА	ЕДМА
МВП 5	Аналог NNAL	ГЕМА	ЕДМА
МВП 6		ГЕМА	ЕДМА
МВП 7		ГЕМА	ЕДМА

Приклад 3: Дослідження вибраних МВП із використанням сумішей СТНА/нікотин

Підготовлювали колонки ТФЕ, кожна з яких містила 25 мг МВП 1-7. У кожну колонку додавали 1 мл водяного розчину, що містить усього 0,30 мкг/мол СТНА й 0,2 мкг/мол нікотину. Для визначення кількості СТНА, що не екстрагувалося для кожної колонки використовували ВЕРХ, що дозволило розрахувати кількість екстрагованої речовини, див. фіг. 8. Потім через кожну колонку пропускали 1 мл води й визначали кількість СТНА, що виділилися, якщо вони виділялися, див. фіг. 9. На фіг. 8 і 9 наведені середні значення для двох експериментів.

Внаслідок чудових характеристик гідрофобного нейтрального МВП дослідження МВП 1 і 3-7 повторювали з використанням 1 мл досліджуваного розчину, що містить усього 0,30 мкг/мол СТНА й 4 мкг/мол нікотину у фосфатному буфері з рН 6,3 (іонна сила 0,09). Результати наведені на фіг. 10 і 11 і вони являють собою середні значення для двох експериментів. Можна бачити, що МВП 1, 3 і 4 є найкращими, оскільки утримують 100 % СТНА, а більша частина нікотину проходить у незміненому вигляді.

Характеристики МВП 1, 3 і 4 також досліджували при рН 5,3 і 7,3. При збільшенні рН утримання нікотину збільшується приблизно від 10 % до 30 % і це показує, що, якщо не потрібно впливати на нікотин, то оптимальні характеристики забезпечуються при використанні слабкого середовища. Кислий МВП, отриманий з використанням кислого мономера МАК і гідрофобного реагенту, що зшивається, ЕДМА, також досліджували при таких же умовах при рН 6,3, він утримував приблизно 90 % нікотину.

Регенерацію МВП проводили шляхом промивання 0,5 % розчином ТФК (трифтороцетної кислоти) в МеОН. Також можна використовувати інші суміші кислота/спирт.

Приклад 4: Дослідження вибраного МВП і окремих СТНА й нікотину

Після виявлення знезацька чудових характеристик МВП 1, 3 і 4 в описаних вище експериментах проведені додаткові дослідження. Готовили колонки ТФЕ, що містять 25 мг подрібненого МВП і у колонки вводили 5 порцій досліджуваного розчину по 1 мл кожна. Досліджуваний розчин містив приблизно по 80 нг/мол NNN, NNK, NAT, 40 нг/мол NAB і 4 мкг/мол нікотину у фосфатному буфері з рН 6,3 (іонна сила 0,09). Після введення кожного зразка за допомогою ВЕРХ визначали кількість не утриманого нікотину й всіх СТНА. Також досліджували контрольний не вдрукований полімер. Результати наведені на фіг. 12-16.

Як видно із креслень, після введення першої порції МВП зв'язує приблизно 10 % нікотину. Це призводить до насичення МВП ніотином і наступне додавання зразка у колонку не призводить до значного втримання нікотину. NNN зв'язується із МВП слабкіше всього й при введенні другої порції відбувається проскакування. Всі МВП 1, 3 і 4 переважно втримують NNK,

NAB і NAT. Таким чином, комбінація нейтрального мономера, який містить функціональну групу, енамінової або сульфонамідної матриці й гідрофобного реагенту, що зшивається, призводить до знезапеклого високого втримання СТНА, які містяться у змішаному зразку, при утриманні лише мінімальної кількості нікотину.

Такі МВП є особливо привабливими для застосування у випадках, коли зі зразка необхідно видалити СТНА без впливу на нікотин, таких як обробка тютюну або тютюнового диму для видалення СТНА. Крім того, такі МВП можна використовувати при аналізах для визначення вмісту СТНА у зразку продукту або у зразку, взятому у пацієнта. У таких випадках, якщо необхідно дослідження нікотину, то можна визначити кількість нікотину, утриманого за допомогою МВП, а для визначення кількості нікотину, що залишився у зразку, можна використовувати інші методики, наприклад, специфічний стосовно нікотину МВП. Додаткову стадію визначення вмісту нікотину можна провести до або після використання МВП, запропонованого у даному винаході, специфічного стосовно СТНА.

Приклад 5: Застосування МВП, запропонованого у даному винаході, для обробки екстрактів тютюну

Полімер, отриманий відповідно до описаних вище параметрів, можна ввести у колонку ТФЕ й при необхідності колонку можна кондиціонувати. Нейтральними мономерами, які містять функціональну групу, що використовуються у полімері, можуть бути, наприклад, ГЕМА, акриламід, метакриламід, N-метакриламід, гліцеринмоноакрилат, гліцеринмометакрилат або 2-(4-вінілфеніл)-1,3-пропандіол. Гідрофобними реагентами, що зшиваються, можуть бути, наприклад, ЕДМА, ТРИМ, ДВБ, м-діізопропенілбензол, тетраметиленглікольдиметакрилат, пентаеритриттетраацетат, N,N'-метиленбісакриламід, N,N'-етиленбісакриламід, N,N'-бутиленбісакриламід, N,N'-гексаметиленбісакриламід. Відомі інші підходящі матеріали, див., наприклад, *Molecularly Imprinted Material: Science and Technology*, Yan, M; Ramström, O; Eds., Marcel Dekker, New York, 2005.

Нарізані або подрібнені листи тютюну можна екстрагувати водою протягом 15-25 хв при 60 °С. Тютюн відокремлюють від розчину фільтруванням і сушать. Розчин пропускають через колонку ТФЕ й адсорбують СТНА з екстракту. Потім рідину з колонки зливають і розчин концентрують за допомогою плівкового випарника, потім концентрат поєднують із висушеним тютюном і сушать на повітрі. Характеристики МВП можна визначити шляхом елюювання зв'язаних сполук із МВП за допомогою 2 × 1 мл метанолу, який містить 0,5 % ТФК, і аналізу екстракту за допомогою ВЕРХ із УФ-детектуванням.

Приклад 6: Застосування МВП, запропонованого у даному винаході, для обробки екстрактів тютюну

З використанням методики безперервної екстракції нарізані листи тютюну типу американської суміші поміщають у першу екстракційну камеру, в яку завантажений надкритичний діоксид вуглецю. Після взаємодії з тютюном діоксид вуглецю подають у другу екстракційну камеру, що містить МВП, запропонований у даному винаході. Після взаємодії з тютюном діоксид вуглецю повертають у першу екстракційну камеру й повторно вводять у взаємодію з тютюном. Цю циклічну процедуру повторюють, поки вміст СТНА у тютюні не зменшиться до необхідного значення, після чого діоксид вуглецю скидають із системи й тютюн витягають із першої камери. Потім МВП, що перебуває у другій камері, регенерують для повторного використання.

Приклад 7: Застосування МВП, запропонованого у даному винаході, для аналізу зразка

Колонку ТФЕ підготовлювали шляхом введення 25 мг МВП, запропонованого у даному винаході. У колонку вводили досліджуваний зразок, наприклад, 5 мл сечі людини, яка приблизно містила СТНА. Зразок пропускали через колонку і потім колонку підключали до вакуумної лінії для видалення всіх рідин і висушування МВП. Для видалення всіх сполук, що заважають, які можуть неспецифічно зв'язуватися із МВП, можна провести промивання, наприклад, за допомогою 1 мл дистильованої води. Після сушіння СТНА можна витягти із МВП, наприклад, за допомогою 1 мл ДХМ (дихлорметан) і провести кількісне визначення за допомогою ВЕРХ.

Приклад 8: Застосування МВП, запропонованого у даному винаході, у курільних виробках

На фіг. 17 і 18 як ілюстрація представлені курільні вироби у вигляді сигарет, що містять стрижень тютюну 1 в обгортці 2, прикріплений до фільтра для тютюнового диму 3 за допомогою накладного паперу 4. Для наочності накладний папір 4 показаний відділеним від обгортки 2, але у дійсності вони безпосередньо стикаються один з одним.

На фіг. 17 фільтр для тютюнового диму 3 включає три циліндричних фільтруючих елементи 3а, 3б, 3с. Перший фільтруючий елемент 3а, розташований на поверненому до рота кінці фільтра, має довжину 7 мм, складається з ацетилцелюлозного джгута, просоченого за

допомогою 7 мас. % триацетинового пластифікатора, і перепад тиску за його довжиною становить 25 мм водяного стовпа. Другий фільтруючий елемент 3b, розташований всередині, є порожниною довжиною 5 мм, що містить 150 мг гранул активованого вугілля. Третій фільтруючий елемент 3с, розташований поруч зі стрижнем 1, має довжину 15 мм і перепад тиску за його довжиною становить 90 мм водяного стовпа й він містить 80 мг ацетилцелюлозного джгута. Джгут просочений за допомогою 4 мас. % триацетину й містить 80 мг МВП, специфічного стосовно СТНА, отриманого так, як описано нижче у прикладі 6, що рівномірно розподілений за його обсягом у "далматинському" стилі.

Сигарета, представлена на фіг. 18, аналогічна наведеній на фіг. 17, за тим виключенням, що фільтр для тютюнового диму 3 містить чотири коаксіальних циліндричних фільтруючих елементи 3a, 3b, 3с і 3d. Перший фільтруючий елемент 3a, розташований на поверненому до рота кінці сигарети, має довжину 5 мм і складається з ацетилцелюлозного джгута, просоченого за допомогою 7 мас. % триацетинового пластифікатора. Другий фільтруючий елемент 3b, розташований поруч із першим фільтруючим елементом 3a, є порожниною довжиною 5 мм, що містить 200 мг МВП, специфічного стосовно СТНА, отриманого так, як описано у даному винаході. Третій фільтруючий елемент 3с, розташований поруч із другим фільтруючим елементом 3b, має довжину 10 мм і містить ацетилцелюлозний джгут, просочений за допомогою 7 мас. % триацетину. Четвертий фільтруючий елемент 3d, розташований поруч із третім фільтруючим елементом 3с, має довжину 7 мм і містить 80 мг гранульованого активованого вугілля. У радіальній площині А-А у накладному папері 4 сформоване кільце вентиляційних отворів 5, що знаходиться далі приблизно на 3 мм від з'єднання із четвертим фільтруючим елементом 3d, за якими під час вдихання диму через сигарету повітря надходить у третій фільтруючий елемент 3с.

Наведений вище опис представлений в основному для ілюстрації даного винаходу й не призначений для накладення обмежень. Оскільки фахівці у даній області техніки можуть запропонувати модифікації описаних варіантів здійснення, що відповідають сутності й об'єкту даного винаходу, варто розуміти, що даний винахід включає все, що входить в обсяг прикладеної формули винаходу і її еквівалентів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Молекулярно вдрукований полімер, селективний щонайменше відносно одного специфічного для тютюну нітрозаміну (СТНА), причому полімер одержаний з використанням речовин, що включають:

СТНА або його структурний аналог;
нейтральний мономер, який містить функціональну групу; і
гідрофобний зшивальний реагент.

2. Полімер за п. 1, у якому зазначений структурний аналог СТНА являє собою енаміновий аналог СТНА.

3. Полімер за п. 1, у якому зазначений структурний аналог СТНА являє собою амідний аналог СТНА, такий як формамід.

4. Полімер за п. 1, у якому зазначений структурний аналог СТНА являє собою сульфонамідний аналог СТНА.

5. Полімер за п. 1, у якому зазначений нейтральний мономер, який містить функціональну групу, вибраний із групи, що включає 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА), акриламід, метакриламід, гліцеринмоноакрилат і гліцеринмонометакрилат.

6. Полімер за п. 1, у якому зазначений гідрофобний зшивальний реагент вибраний із групи, що включає етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА), триметилпропантриметакрилат (ТРИМ) і дивінілбензол (ДВБ).

7. Полімер за п. 1, селективний відносно NNK.

8. Полімер за п. 1, селективний відносно NNA.

9. Полімер за п. 1, селективний відносно NNN.

10. Полімер за п. 1, селективний відносно NAB.

11. Полімер за п. 1, селективний відносно NAT.

12. Полімер за п. 1, селективний відносно NNAL.

13. Полімер за п. 1, селективний відносно ізо-NNAL.

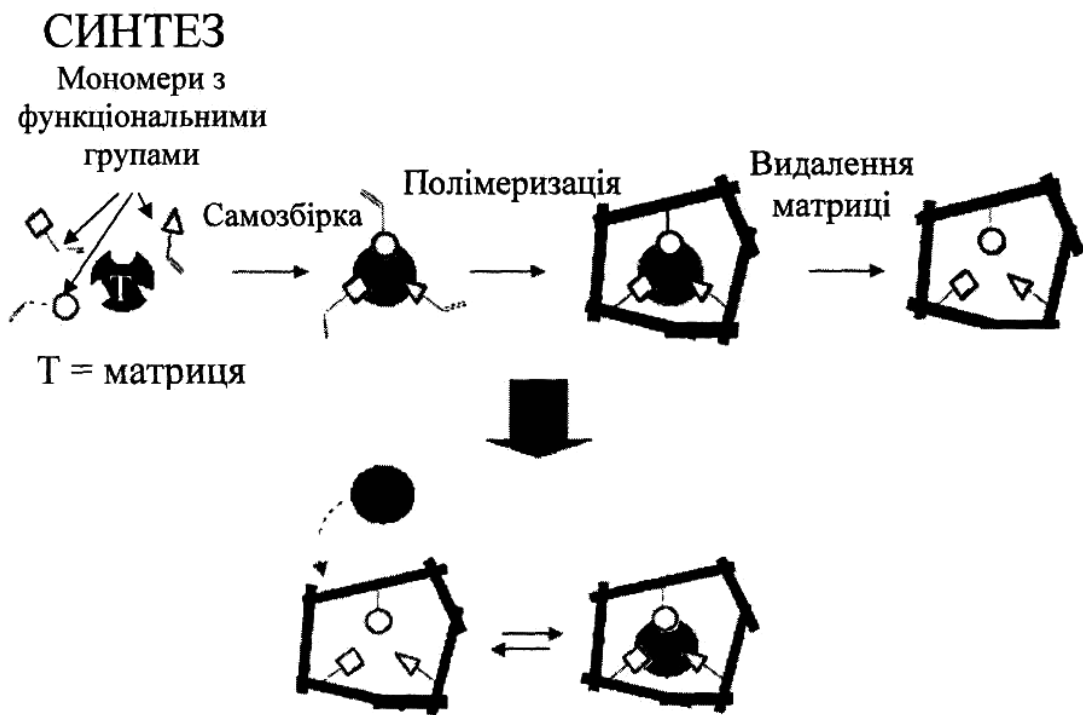
14. Полімер за п. 1, селективний відносно ізо-NNAC.

15. Курильний виріб, що містить:

курильний матеріал; і

полімер за будь-яким із пп. 1-14.

16. Фільтр для тютюнового диму, що містить полімер за будь-яким із пп. 1-14.
17. Набір для виявлення, кількісного визначення та відокремлення нітрозамінів у зразку, що містить ємність, що включає полімер за будь-яким із пп. 1-14.
18. Спосіб одержання молекулярно вдрукованого полімеру, селективного відносно СТНА, що
5 включає:
співполімеризацію щонайменше одного нейтрального мономера, який містить функціональну групу, й щонайменше одного гідрофобного зшивального реагенту у присутності щонайменше одного структурного аналога СТНА у полімеризаційному середовищі, яке містить щонайменше один вільнорадикальний ініціатор, з одержанням молекулярно вдрукованого полімеру,
10 зв'язаного зі структурним аналогом СТНА; і
видалення структурного аналога СТНА з молекулярно вдрукованого полімеру.
19. Спосіб за п. 18, у якому мономер, який містить функціональну групу, вибраний із групи, що включає ГЕМА, акриламід, метакриламід, гліцеринмоноакрилат і гліцеринмонометакрилат.
- 15 20. Спосіб за п. 18, у якому зшивальний реагент вибраний із групи, що включає ЕДМА, ТРИМ і ДВБ.
21. Молекулярно вдрукований полімер, одержаний способом за будь-яким із пп. 18-20.
22. Спосіб обробки тютюнового продукту для зменшення вмісту щонайменше одного СТНА у ньому, що включає обробку тютюнового продукту полімером за будь-яким із пп. 1-14.
- 20 23. Спосіб за п. 22, у якому тютюновий продукт одержують термічним розкладанням матеріалу, що містить тютюн, замінник тютюну або їх суміш.
24. Спосіб за п. 22, у якому тютюновий продукт одержують нагріванням матеріалу до температури, що менша температури його горіння.
25. Спосіб за п. 22, у якому курильний продукт одержують спалюванням матеріалу.
- 25 26. Спосіб за п. 22, у якому тютюновий продукт одержують шляхом взаємодії матеріалу, що містить тютюн, замінник тютюну або їх суміш, з розчинником.
27. Спосіб виготовлення тютюнового матеріалу, який включає стадії:
обробки матеріалу, що містить тютюн, замінник тютюну або їх суміш, розчинником з одержанням екстракту;
- 30 взаємодії екстракту з полімером за будь-яким із пп. 1-14 для зниження вмісту щонайменше одного СТНА в екстракті; і
об'єднання обробленого екстракту з екстрагованим тютюновим матеріалом.



ПОВТОРНЕ ЗВ'ЯЗУВАННЯ МАТРИЦІ

Фіг. 1

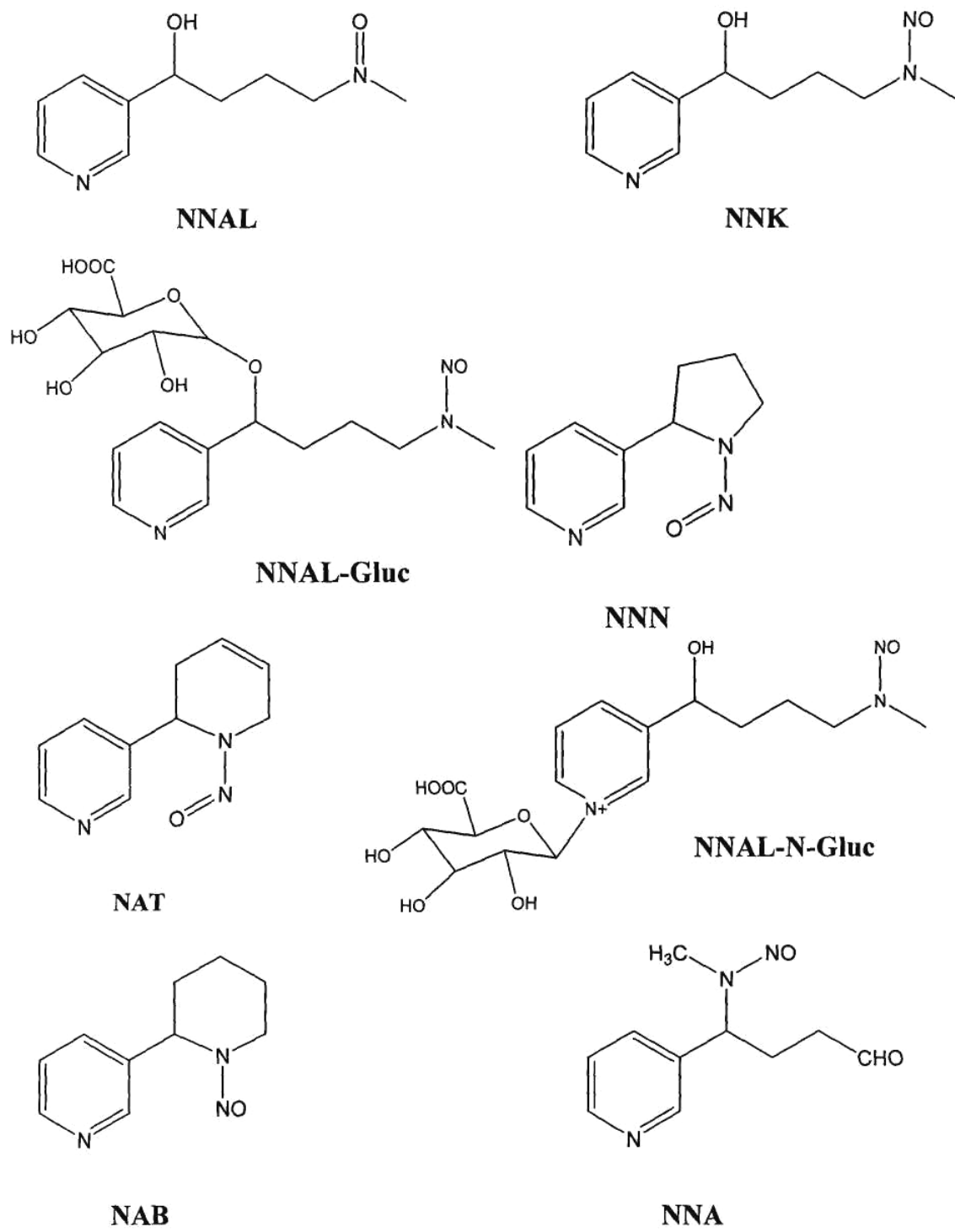
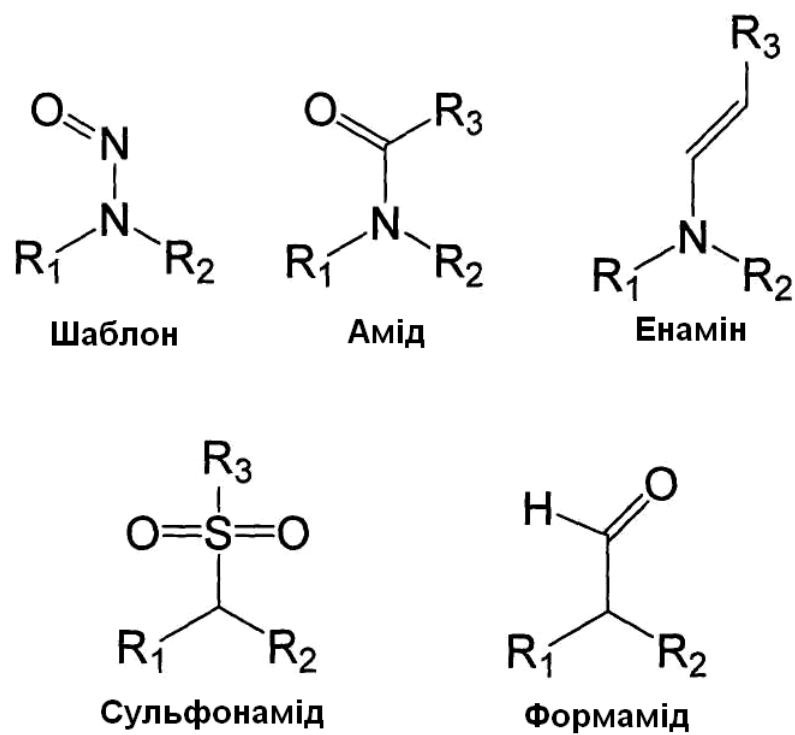
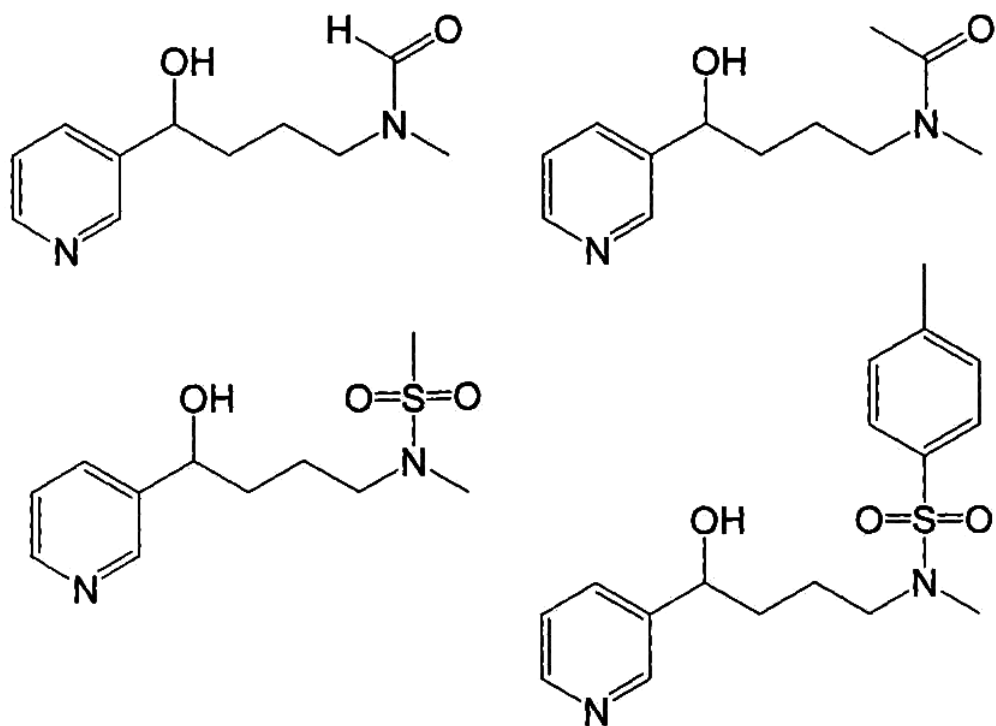


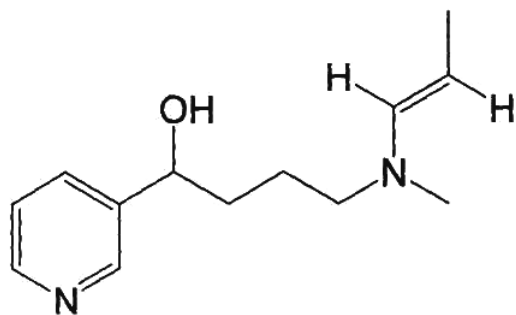
Fig.2



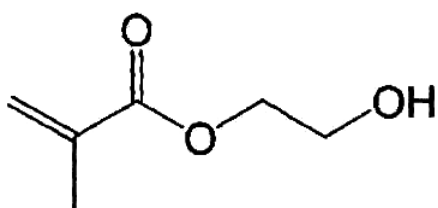
Фіг.3



Фіг. 4А

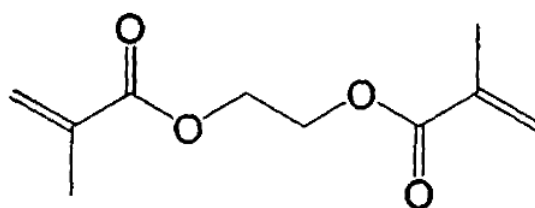


Фіг. 4В



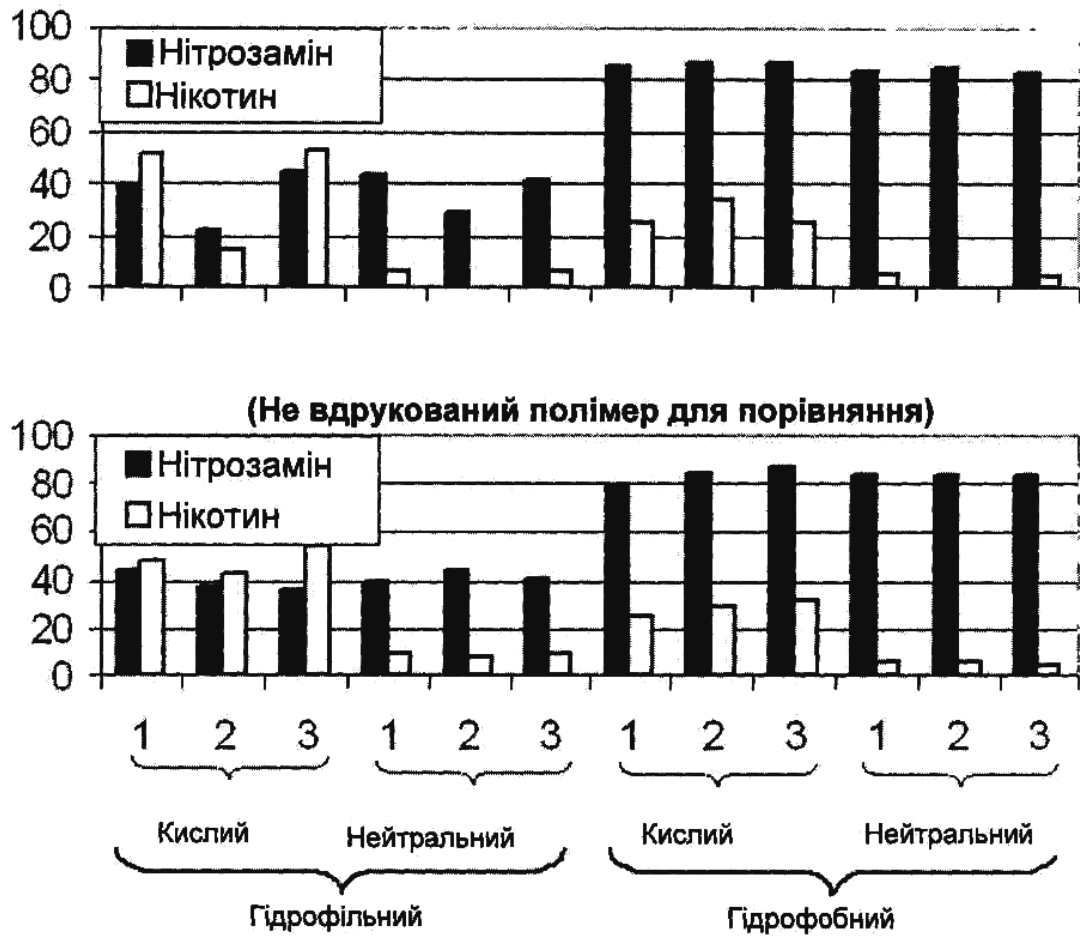
2-Гідроксиметакрилат (ГЕМА)

Фіг. 5

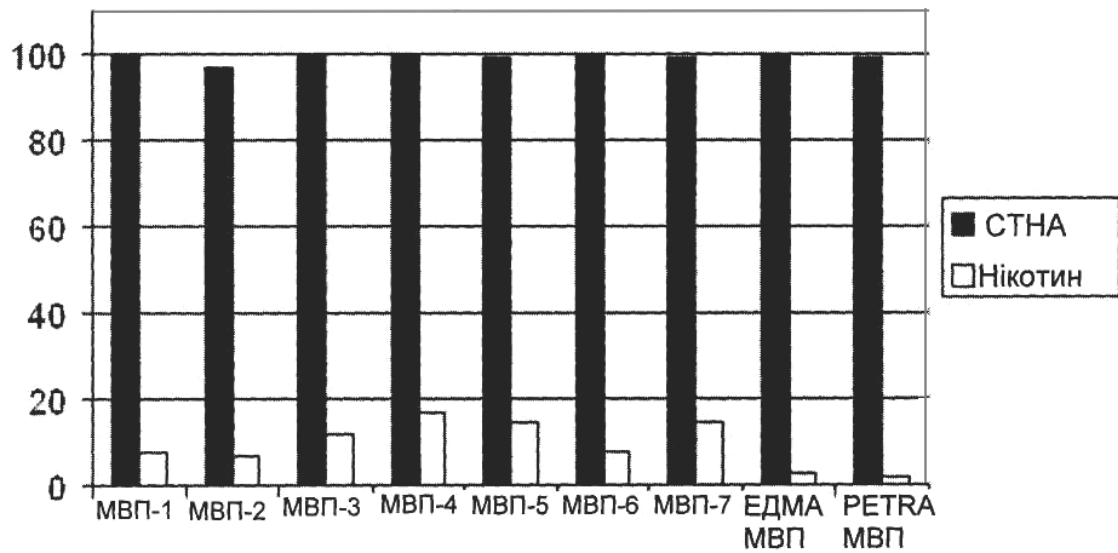


Етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА)

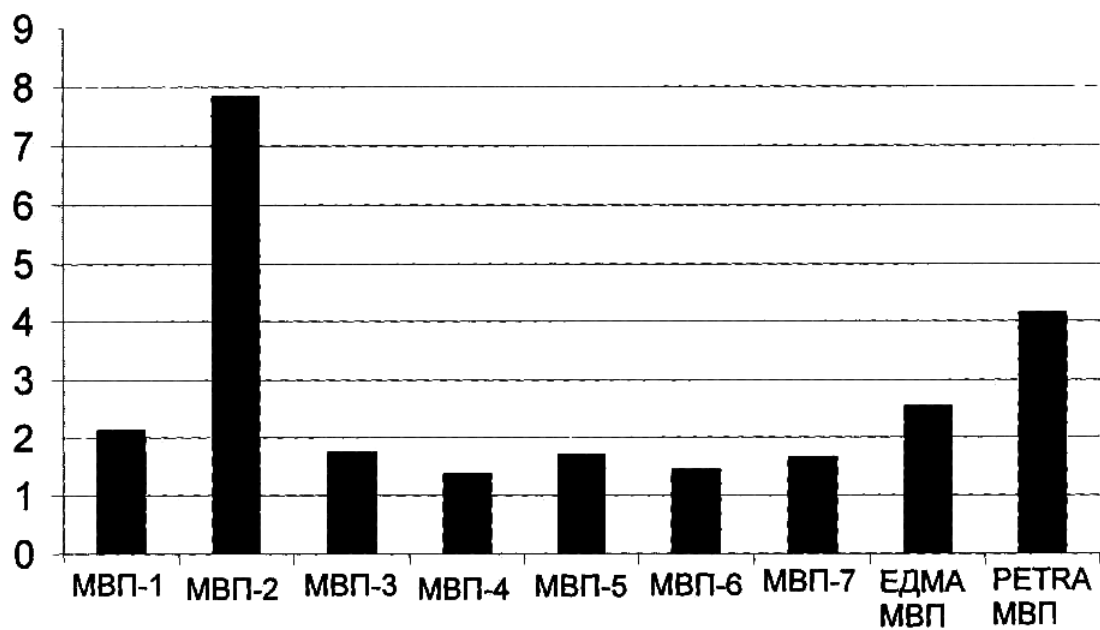
Фіг. 6



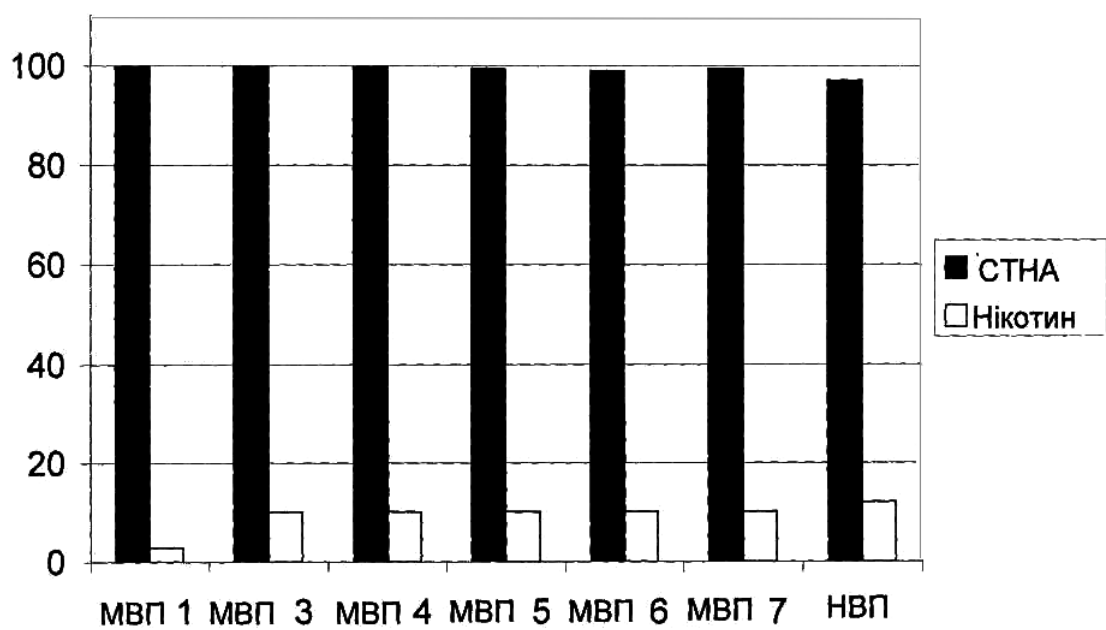
Фіг. 7



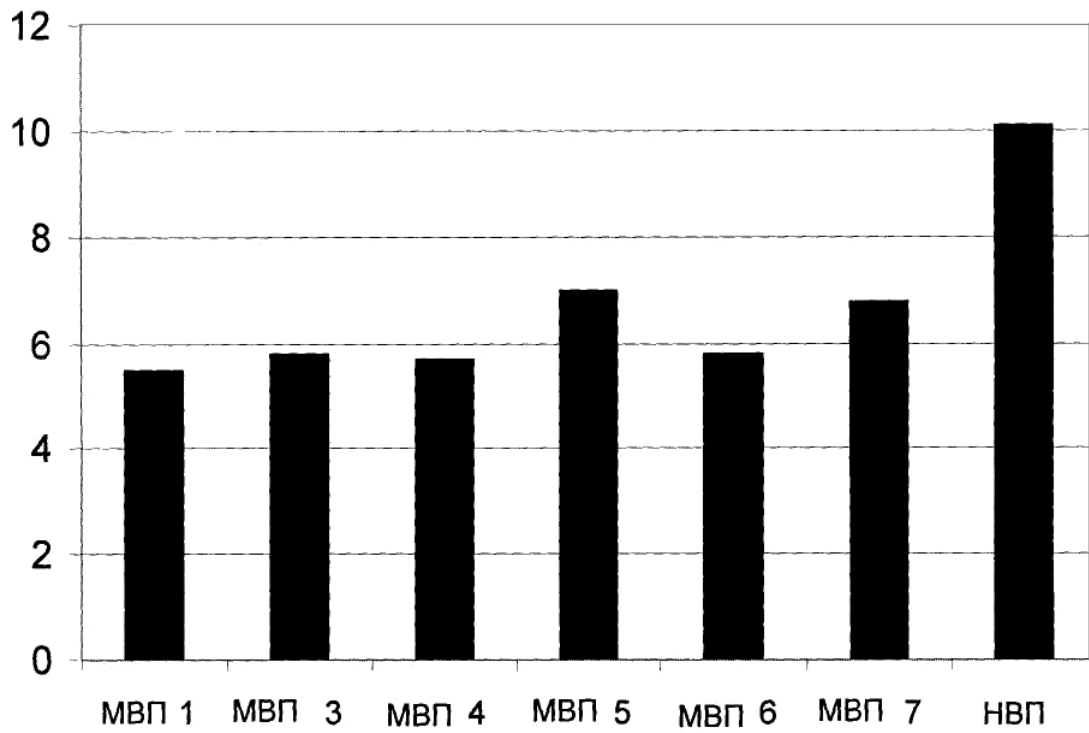
Фіг. 8



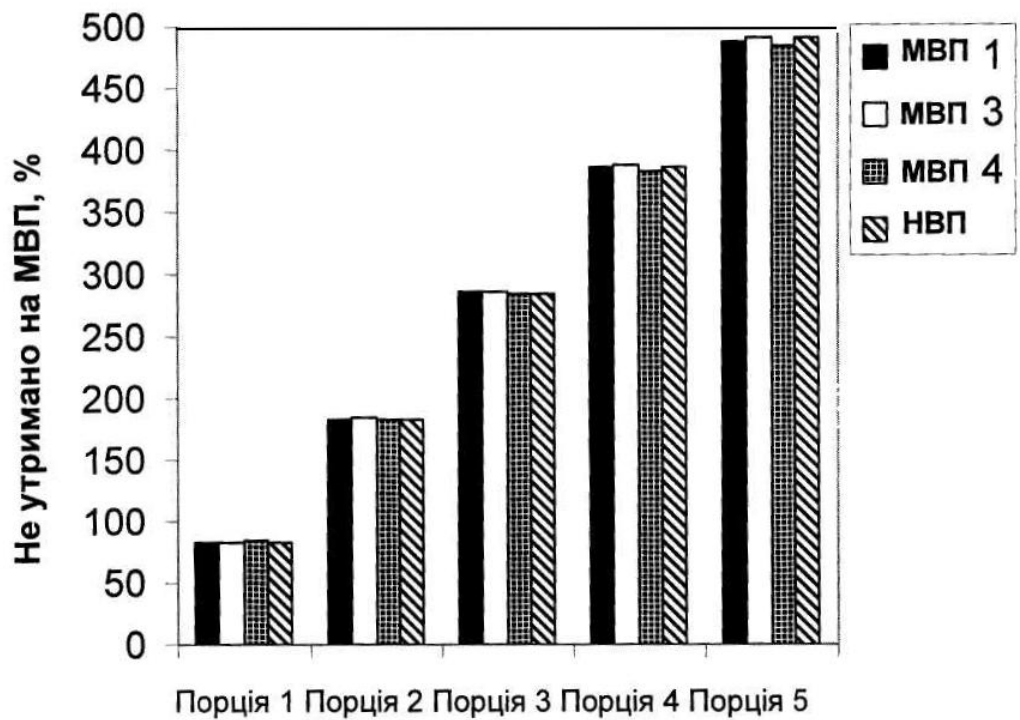
Фіг. 9



Фіг. 10

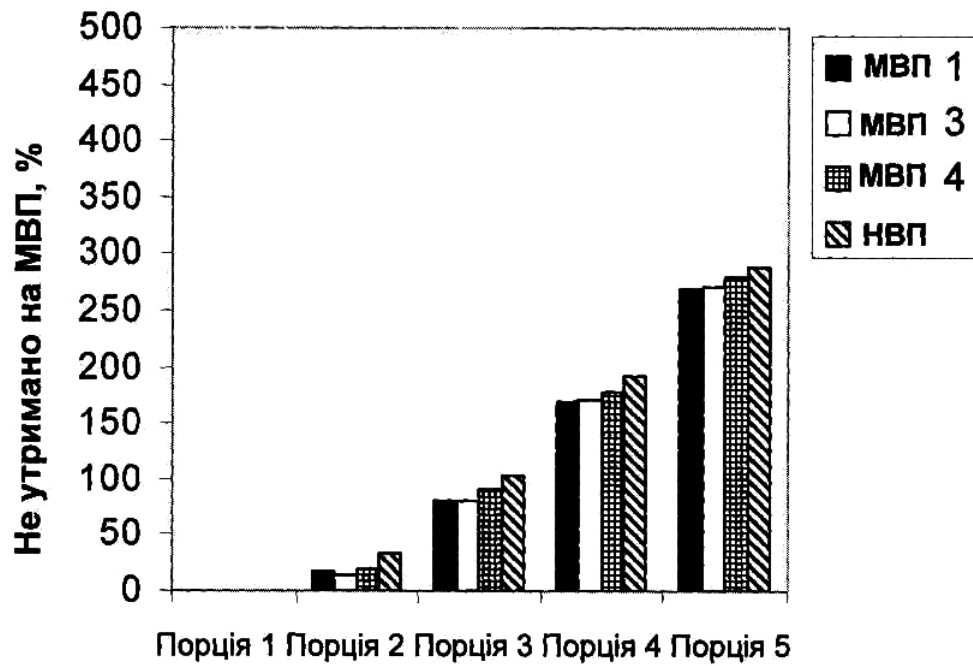


Фіг. 11



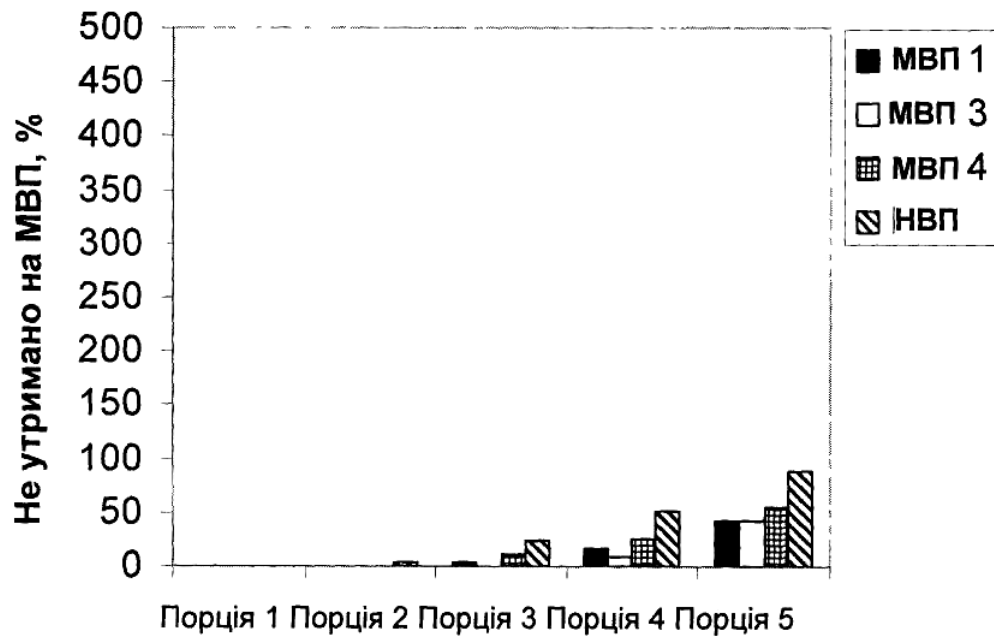
Послідовне введення зразків

Фіг. 12



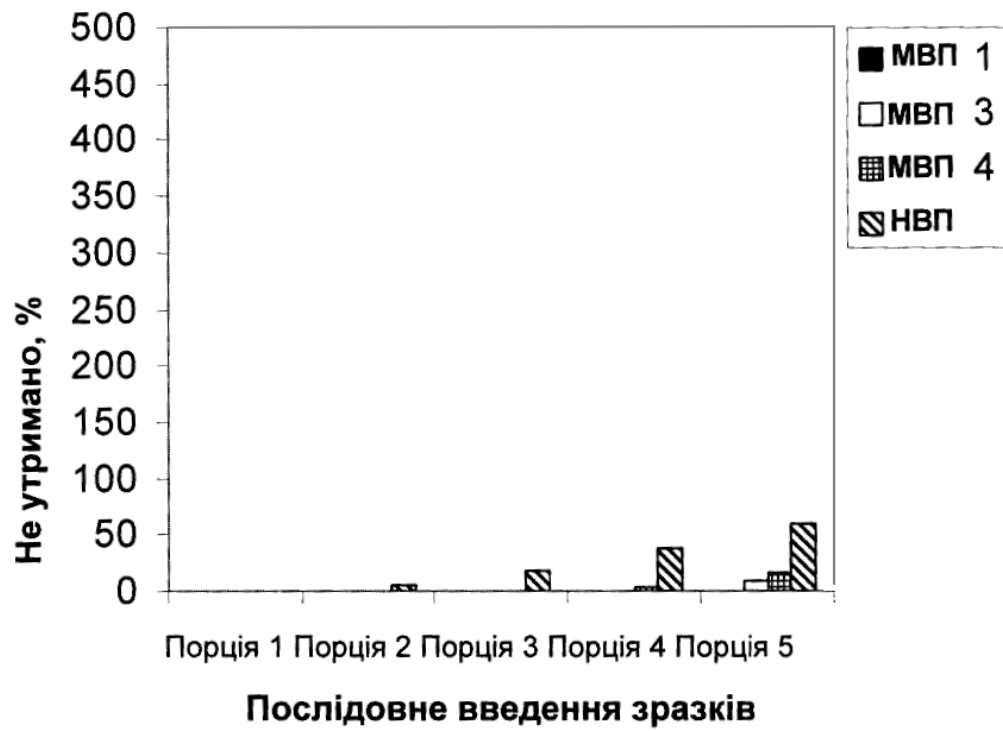
Послідовне введення зразків

Фіг. 13



Послідовне введення зразків

Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16

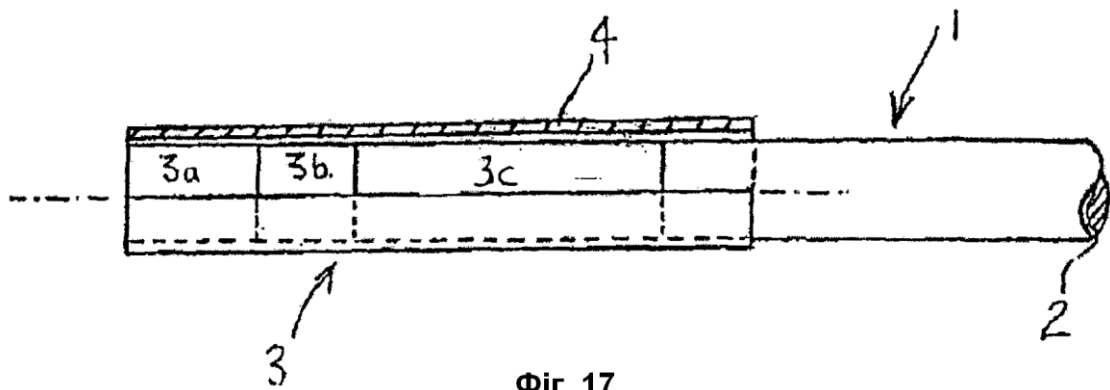


Fig. 17

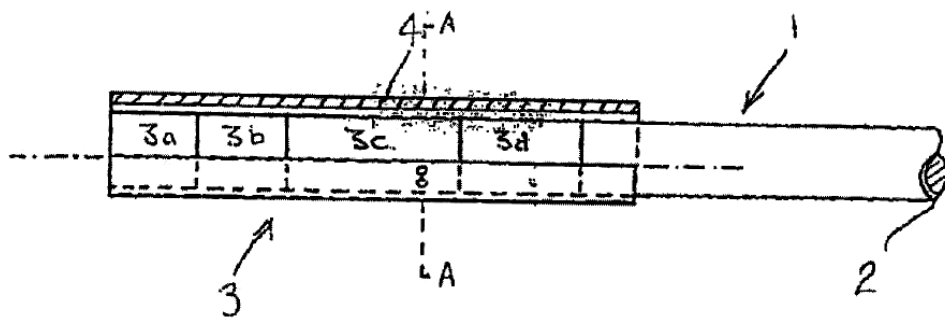


Fig. 18

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601