

Даний винахід належить до способу і речовини для очищення фізіологічних рідин організму та способу виготовлення речовини.

Відомо, що фізіологічні рідини організму, такі як кров, плазма перитонічна рідина тощо, акумулюють і транспортують різні токсини у випадку отруєння організму, а також у випадку хвороб, зокрема хвороб печінки та нирок. Таким чином, доцільно вилучити токсини з фізіологічних рідин для того, щоб значно поліпшити стан пацієнта. Безліч способів винайдено та використано для вилучення токсинів з крові, плазми та інших фізіологічних рідин. Один з найбільш відомих способів - це гемодіаліз. Проте цей спосіб загалом обмежено вилученням малих токсичних молекул, в той час як токсини, що належать до так званих молекул середнього розміру (з молекулярною масою від 300 до 30000 Да), вилучаються досить повільно, навіть із сучасними діалізовими мембранами "високого потоку". Таким чином, доцільно в подальшому поліпшити існуючі способи, щоб забезпечити ефективне очищення фізіологічних рідин організму, зокрема по відношенню до вищезазначених токсинів, які мають великі молекулярні розміри, з метою запобігання розповсюдження і лікування хвороб.

Відповідно до даного винаходу широкий спектр токсичних сполук повинен вилучатися з крові або фізіологічних рідин, якщо звичайна гемодіалізна процедура доповнюється процедурою адсорбції. Остання повинна бути відповідальною за вилучення великих токсинів, чия дифузія крізь мембрани діалізера досить повільна.

Адсорбційний матеріал повинен виявляти як високу адсорбційну здібність по відношенню до токсинів в середньому діапазоні молекулярних мас, так і виявляти достатню сумісність з кров'ю або відповідною фізіологічною рідиною. Одна мета даного винаходу - це конструювання придатних полімерних адсорбційних матеріалів.

Макропористі стирольно-дивінілбензолні сополімери являють собою найбільш популярний тип полімерних адсорбційних матеріалів. Багато компаній виготовляють адсорбенти цієї категорії. Амберлайт XAD-4 (компанія Рома і Хааса) є, мабуть, найбільш відомим. Також цікавими, хоча і менш відомими, є макропористі адсорбуючі матеріали, що виготовлені шляхом полімеризації дивінілбензолу (ДВБ) з іншими мономерами, наприклад, бутілметакрилатом, акрилонітрилом тощо.

Для того, щоб підтримати пористу структуру і майже постійний об'єм полімерних часток у різних умовах використання, тримірна сітка цих полімерів повинна бути достатньо жорсткою або, іншими словами, вона повинна містити високу пропорцію поперечно-зв'язаного дивінілбензолу. Останній продукт, коли він знаходиться в чистому стані, досить дорогий. Більш доступний технічний продукт містить до 30-40% етилвінілстиролу, при цьому комерційно доступні макропористі адсорбенти треба скоріше віднести до сополімерів, таких як ДВБ, етилвінілстирол і стирол. Звичайно ця мономірна суміш постачається органічними розчинниками, які є розріджувачами, що викликають мікрофазну сепарацію під час процедури полімеризації, яка таким чином приводить до макропористої структури остаточного матеріалу.

Неоднаразово помічено, що радикальна полімеризаційна процедура ніколи не поглинає всі вінільні групи ДВБ, які введені в сополімеризацію. В середньому приблизно 30% різновидам ДВБ не вдається виконати функції перехресних мостів, і вони лишаються утягнутими в сітку тільки однією з їх двох вінільних груп.

Присутність порівняно високої кількості вільних вінільних груп є, таким чином, характерною рисою макропористих адсорбентів. Можна було б очікувати, що ці вінільні групи найкраще оголені на поверхні полімерних гранул та їх макропор і можуть бути легко доступні для хімічної модифікації.

Хімічна модифікація поверхні макропористих структур ДВБ-сополімерів заснована на хімічних реакціях парних вінільних груп, оголених на поверхні, її метою є перетворення цих вінільних груп у більш функціональні гідрофільні групи. Ця конверсія забезпечує первісний гідрофобний адсорбційний матеріал властивістю гемосумісності, і ому що гідрофільні поверхні адсорбують менш кров'яних клітин і протеїнів плазми та не активують зсідкові каскади так швидко, як первісна гідрофобна поверхня.

Деякі рішення були розкриті в нашій більш ранній патентній заявці № 08/756,445.

Об'єктом даного винаходу є створення способу та речовини для очищення фізіологічних рідин організму і способу виготовлення речовини, які є подальшим поліпшенням в цій галузі.

Відповідно до даного винаходу спосіб очищення організму включає вилучення з пацієнта фізіологічної рідини, яка містить токсини, пропускання її крізь пористий гідрофобний дивінілбензолний сополімер, що первісно має вінільні групи, оголені на поверхні, а потім вінільні групи хімічно модифікуються таким чином, щоб утворити інші функціональні групи, оголені на поверхні, з більшою гідрофільністю та з більшою біосумісністю, ніж у вінільних груп.

Згідно з даним винаходом пропонується також речовина для очищення фізіологічних рідин організму, яка містить пористий гідрофобний дивінілбензолний сополімер, що містить первісно вінільні групи, оголені на поверхні, і в якому після цього вінільні групи хімічно модифікуються таким чином, щоб утворити інші функціональні групи, оголені на поверхні, з більш високою гідрофільністю і більш високою біосумісністю, ніж у вінільних груп.

Нарешті пропонується спосіб виготовлення речовини для очищення фізіологічних рідин організму, у відповідності з яким пористий гідрофобний дивінілбензолний полімер первісно має вінільні групи, оголені на поверхні, а потім вінільні групи хімічно модифікуються таким чином, щоб утворити інші функціональні групи, оголені на поверхні, з більшою гідрофільністю і більшою біосумісністю, ніж у вінільних груп.

Коли спосіб та речовина для очищення фізіологічних рідин організму і спосіб виготовлення речовини здійснюються згідно з даним винаходом, вони приводять до високоефективних результатів.

Згідно з даним винаходом, пропонується очищення фізіологічних рідин організму шляхом вилучення токсинів. Вилучають кров пацієнта з доступної точки циркуляції артеріальної крові, потім у відповідності до винаходу її пропускають крізь речовину, яка вилучає токсини, і знову вводять пацієнту крізь доступну вену точку. Переважно речовина має розмір, форму та структуру, які підібрані таким чином, щоб вилучити з фізіологічної рідини токсичні сполуки в молекулярному діапазоні від 300 до 30000 Да.

Згідно з даним винаходом, речовина, що використовується в способі очищення фізіологічних рідин

організму і яка виготовляється у відповідності до запропонованого способу - це пористий гідрофобний дивініл бензоільний сополімер, що первісно має вінільні групи, оголені на поверхні, в якому після цього вінільні групи хімічно модифікуються таким чином, щоб утворити інші функціональні групи, оголені на поверхні, з більш високою гідрофільністю і більш високою біосумісністю, ніж у вінільних груп.

Згідно з даним винаходом, модифікація поверхневих вінільних груп здійснюється у водній або водній органічній середі у відповідності до наступних трьох принципових напрямів:

- щеплення гідрофільних полімерних груп ланцюгів шляхом радикальної полімеризації 2-гідроксиетил метакрилату, N-вінілпіролідону, N-вінілкапролактаму або інших водорозчинних мономерів;
- окислення вінільних груп до епоксидних груп з наступною реакцією епоксидних груп з водою, етиленгліколем, амінами або 2-аміноетанольними молекулами;
- осадження гемосумісного полімеру з високою молекулярною масою, зокрема полі(трихлоретокси) фосфазину на поверхню полімерних гранул.

В будь-якому випадку гідрофільний характер модифікованих таким чином поверхнів можна візуально виявити шляхом легкого змочування сухої модифікованої речовини водою, в той час як первісно сухий немодифікований адсорбент не може бути змочений шляхом безпосереднього контакту з водою.

В наступних прикладах для модифікації були взяті мезо-пористий дивінілбензоільний-етилстирольний-стирольний сополімер, типовий адсорбційний матеріал полістирольного типу та сополімер ДВБ з бутілметакрилатом з подвійними зв'язками, оголеними на поверхні.

Поверхнево-модифіковані речовини проявляли добру гемосумісність або, іншими словами, вони не міняли значно час коагуляції крові, не проявляли ефекту цитотоксичності. Коли вони контактували з плазмою або цілою кров'ю, речовини ефективно вилучали групу молекул середнього розміру, і це можна було легко установити звичайними спектрофотометричними вимірами.

Виготовлення мезо-пористих дивінілбензоільних сополімерів

Приклад 1

Розчин 130г п-етилстиролу, 132г дивінілбензолу (суміш пара і метаізомерів приблизно 1:1) та 2,62г бензоїлпероксиду в суміші 150мл толуолу і 100мл ізоамілового спирту суспендували в 4л чистої води, що містить одновідсотковий целюлозний стабілізатор. Після перемішування протягом 39хв. при кімнатній температурі суміш нагрівали до 40°C протягом 1 години, до 60°C протягом 2 годин, до 80°C протягом 5 годин та до 90°C протягом 2 годин. Після охолодження суміші до кімнатної температури гранули отриманої речовини фільтрували та промивали гарячою водою, метанолом і водою. Полімер висушували в печі при 80°C протягом одного дня.

Приклад 2

Розчин 75г бутілакрилату, 51г дивінілбензолу (суміш пара та метаізомерів 1:1) та 1г бензоїлу в 250мл толуолу суспендувалися в 2,4л чистої води, що містить 15г целюлозного стабілізатору, при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30 хв. суміш нагрівали по етапах: 60, 80 і 95°C протягом 3год, для кожної температури. Після охолодження суміші до кімнатної температури гранули отриманої речовини фільтрували, промивали гарячою водою, метанолом і водою та висушували в печі при 80°C протягом 7год.

Щеплення гідрофільних полімерних ланцюгів до вінільних груп, оголених на поверхні

Приклад 3

Полімер, виготовлений в Прикладі 1, промивали етанолом і потім обприскували водою, що приводило до того, що матеріал був повністю змочений водою зі всьома порами, заповненими водою. Матеріал містив 40% полімеру та 60% води. До 1г полімеру, змоченого таким чином водою, додавали 1мл 3%-ного водного розчину 2-гідроксиетил метакрилату (HEMA) і 0,1мл 10%-ного водного персульфат амонію і при постійному перемішуванні суміші магнітною мішалкою додавали водний розчин сульфат натрію (2 моля на моль персульфату). Суміш повільно перемішували при температурі 40°C протягом 2 год. або при температурі 10°C протягом 10год.

Полімер фільтрували, промивали водою та висушували при температурі нижче 80°C.

Приклад 4

До 1г сухого полімеру, виготовленого за Прикладом 1, додавали 3,5мл етанолу і потім 1,6мл 6%-ного водного розчину HEMA, 0,3мл 10%-ного водного розчину персульфат амонію та нарешті 0,3мл 1-молярного водного розчину сульфат натрію (або 0,3мл 0,5-молярного розчину аскорбінової кислоти). Суміш перемішували при температурі 10°C протягом 10год. Полімер фільтрували, промивали водою та висушували при температурі 70°C.

Сополімер дивінілбензолу з бутіл метакрилатом, виготовлений в Прикладі 2, прищеплювали до HEMA точно таким способом.

Приклад 5

До 1г полімеру, змоченого водою і виготовленого за Прикладом 1, додавали 1,0мл 6%-ного водного розчину N-вінілпіролідону і 0,2 10%-ного водного розчину персульфат амонію. Суміш перемішували при температурі 40°C протягом 2год. Полімер фільтрували, промивали водою та висушували.

Приклад 6

До 1г полімеру, змоченого водою і виготовленого за Прикладом 1, додавали 2,0мл 3%-ного N-вінілпіролідону, 0,3%-ного водного розчину персульфат натрію і 0,3мл розчину сульфату натрію. Суміш перемішували при температурі 25°C протягом 2год. Полімер фільтрували і обробляли, як зазначено вище.

Аналогічні полімерні реакції на подвійних зв'язках, оголених на поверхні

Приклад 7

До 1г полімеру, змоченого водою і виготовленого за Прикладом 1, додавали 2,0 3%-ного N-акриламід, 0,3мл 10%-ного водного розчину персульфат натрію і 0,3мл 1-молярного водного розчину сульфату натрію. Суміш змішували при температурі 25°C протягом 2год. Полімер фільтрували і обробляли, як зазначено вище.

Приклад 8

До 6г сухого полімеру, виготовленого за Прикладом 1, додавали 25мл оцтового ангідриду, суміш

охолоджували до 0°C, поволі додавали 2мл водного 40%-ного розчину перекису водню та змішували при температурі 10-15°C протягом 8год. Полімер фільтрували, промивали крижаною оцтовою кислотою, щоб отримати матеріал, який містить епоксидні групи.

До 2г вищезазначеного епоксидно модифікованого полімеру, набухлого в крижаній оцтовій кислоті, додавали 10-15мл води і 2 краплі концентрованої сірчаної кислоти, нагрівали при перемішуванні до 50-70°C протягом 3-5год. з перетворенням таким чином епоксидних груп в дольні групи. Полімер фільтрували, старанно промивали водою та висушували.

Приклад 9

До 2г епоксидно модифікованого полімеру (за Прикладом 7), набухлого в крижаній оцтовій кислоті, додавали 1мл етилен гліколю в 5мл крижаної оцтової кислоти (або 5мл сухого етил ацетату) і 2 краплі концентрованої сірчаної кислоти, нагріваючи при перемішуванні протягом 5-8год. при 50-70°C. Ця процедура приводить до додавання етилен гліколю до функціональної епоксидної групи. Полімер фільтрували, промивали водою, етанолом і знов водою та висушували.

Приклад 10

2г епоксидно-модифікованого полімеру (відповідно до Прикладу 7), набухлого в крижаній оцтовій кислоті, ретельно промивали сухим етилацетатом. До них додавали 1мл 2 гідроксиетил в 4мл етилацетату. Суміш змішували при 40°C протягом 5 год., що приводило, в результаті, до додавання гідроксиетиламіної групи до епоксидної групи. Полімер фільтрували, промивали водою, 1 NHCІ і знов водою при нейтральній кислотності.

В окремому експерименті брали діетиламін замість 2-гідроксиеталаміну. Продукт промивали водою, 1 NHCІ, як зазначено вище.

Осадження полі(трифлоретокси)фосфазину на поверхню полімеру ($20 \cdot 10^6$ Да)

Приклад 11

Речовину, отриману за Прикладом 9, висушували у вакуумі. Розчин 0,3мл полі(трифторетокси)фосфазину (молекулярна маса $20 \cdot 10^6$) в 10мл етилацетату швидко додавали до 3г висушеного полімеру та перемішували, доки весь розчинник повністю не поглинався гранулами полімеру. Потім речовину висушували при пониженому тиску та промивали водою.

Приклад 12

До 3г сухого не модифікованого полімеру, виготовленого за Прикладом 2, швидко додавали розчин 1мг полі(трифторетокси) фосфазину в 10мл етил ацетату і потім висушували, як зазначено в Прикладі 10.

Треба розуміти, що кожний з елементів або кілька разом можуть знаходити корисні використання в інших типах способів та речовин, які відрізняються від типів, зазначених вище.

В той час, коли винахід проілюстровано та описано, як такий, що здійснено в способі очищення фізіологічних рідин організму та способі виготовлення речовини, він не обмежується деталями, наданими тут, тому що різні модифікації та структурні зміни можуть бути зроблені будь-яким способом без відхилення від суті даного винаходу.

Без подальшого аналізу попереднє так повно розкриває суть даного винаходу, що можливо, застосовуючи знання в цій галузі, легко адаптувати його для різних використань, включаючи ознаки прототипу, і скласти суттєві характеристики загальних і часткових аспектів даного винаходу.

Те, що заявлено як нове і бажано бути захищеним Патентом, зазначено у Формулі винаходу.