



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108778253 A

(43)申请公布日 2018. 11. 09

(21)申请号 201780015654.3

(22)申请日 2017.02.17

(30)优先权数据

62/305,382 2016.03.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/018249 2017.02.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/155677 EN 2017.09.14

(71)申请人 西托索尔本茨公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 玛丽安·格鲁达

帕梅拉·奥萨里文

塔马兹·古利亚什维利

安德鲁·沙伊雷尔

托马斯·戈洛比什

文森特·卡波尼 菲利普·陈

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51)Int. Cl.

A61K 9/18(2006.01)

A61M 1/00(2006.01)

B01J 20/285(2006.01)

B01J 20/22(2006.01)

B01J 20/28(2006.01)

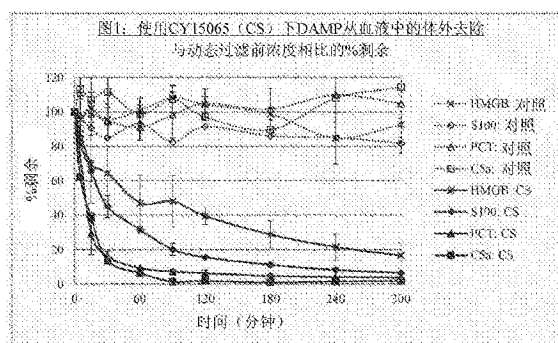
权利要求书1页 说明书15页 附图2页

(54)发明名称

血液相容性多孔聚合物珠吸着剂用于除去
PAMP和DAMP的用途

(57)摘要

本发明涉及生物相容性聚合物系统,其包含至少一种具有多个孔的聚合物吸着剂,所述聚合物被设计成吸附病原体相关分子模式分子和损伤相关分子模式分子。本文中公开了用于降低生物物质中一种或更多种病原体相关分子模式分子和损伤相关分子模式分子的污染、或者在对象中处理一种或更多种病原体相关分子模式分子和损伤相关分子模式分子的污染的方法,其通过使生物物质与有效量的能够吸着毒素的吸着剂接触来进行。



1. 包含至少一种聚合物的生物相容性聚合物系统,所述聚合物系统能够吸附分子量为从小于约0.5kDa至约1,000kDa的 (i) 病原体相关分子模式分子(PAMP) 和 (ii) 损伤相关分子模式分子(DAMP)。

2. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中所述聚合物包含多个孔并且所述聚合物的孔结构中50 Å至40,000 Å尺寸的孔的总体积大于0.5cc/g且小于5.0cc/g干燥聚合物。

3. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中所述聚合物是血液相容性的。

4. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中所述聚合物系统的几何结构是球形珠。

5. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中毒素包含由以下一种或更多种构成的PAMP和DAMP:鞭毛蛋白、脂肽、甲酰肽、真菌毒素、外毒素、内毒素、脂磷壁酸、溶细胞素、超抗原、蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶、酶、包括缓激肽的肽、活化的补体、可溶性受体、可溶性CD40配体、生物活性脂质、氧化脂质、细胞DNA、线粒体DNA、病原体或宿主来源的RNA、无细胞血红蛋白、无细胞肌红蛋白、生长因子、肽聚糖、糖蛋白、释放的细胞内组分、细胞壁组分或病毒包膜组分、聚肌苷酸:聚胞苷酸(聚I:C)、朊病毒、毒素、细菌毒素和病毒毒素、药物、血管活性物质和外来抗原。

6. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中所述聚合物使用悬浮聚合制备。

7. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中所述聚合物是超高交联聚合物。

8. 权利要求4所述的生物相容性聚合物系统,其中所述球形珠具有生物相容性水凝胶涂层。

9. 权利要求1所述的生物相容性聚合物系统,其中所述聚合物被形成并随后被修饰成生物相容性的。

10. 灌注方法,其包括使生理流体通过装置一次或经由合适的体外回路通过装置一次或多次,所述装置包含权利要求1至9中任一项所述的生物相容性聚合物系统。

11. 用于从生理流体中除去从小于0.5kDa至1,000kDa的 (i) 病原体相关分子模式分子和/或 (ii) 损伤相关分子模式分子的装置,其包含权利要求1至9中任一项所述的生物相容性聚合物系统。

12. 权利要求1中所述的聚合物,其被容置在适于保持所述聚合物并且适于输注全血、浓缩红细胞、血小板、白蛋白、血浆或其任意组合的容器中。

13. 权利要求1中所述的聚合物,其在适于保持所述聚合物并且被并入到体外回路中的装置中。

14. 权利要求1中所述的聚合物,其中使用游离聚合物(即未被容纳的)来处理生理流体。

血液相容性多孔聚合物珠吸着剂用于除去PAMP和DAMP的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年3月8日提交的美国专利申请No.62/305,382的权益,其公开内容整体并入本文。

[0003] 政府权利

[0004] 本文中公开的主题是在由国防高级研究计划局(The Defense Advanced Research Projects Agency,DARPA)授予的合同号N66001-12-C-4199的政府支持下进行的。政府在本文中公开的主题中可具有某些权利。

技术领域

[0005] 所公开的发明属于多孔聚合物吸着剂(porous polymeric sorbent)领域。所公开的发明还属于广泛地降低血液、血液制品和其他生理流体中病原体相关分子模式分子和损伤相关分子模式分子的领域。此外,所公开的发明属于通过静态吸附、灌注或血液灌注来广泛地除去病原体相关分子模式分子和损伤相关分子模式分子的领域。

背景技术

[0006] 长期且上调的炎症反应可引起脓毒症或全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS),其二者都可发展成潜在致命的脓毒症休克和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)。脓毒症和脓毒症休克由针对侵入性病原体或直接组织损害的威胁生命的全身炎症反应综合征(SIRS)引起。脓毒症是高度异质性疾病,其严重程度和进展取决于多种相互作用的因素,包含:微生物损害,其可以是细菌(革兰氏阳性和革兰氏阴性)、病毒、真菌或寄生虫来源的;病原体负荷、毒素产生、毒力;宿主因素,例如年龄、遗传组成和共病;感染部位以及自初次感染起经过的时间。这种复杂性造成高度动态且不稳定的情况,其使靶向特定因素的治疗努力变得混乱。

[0007] 通常与脓毒症的发生相关的病原体的一些实例是葡萄球菌属(*Staphylococcus*)物种,包括金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* (*S.aureus*));链球菌属(*Streptococcus*)物种,例如肺炎链球菌(*Streptococcus pneumonia*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*));克雷伯菌属(*Klebsiella*)物种;大肠杆菌(*Escherichia coli* (*E.coli*));假单胞菌属(*Pseudomonas*)物种,例如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa* (*P.aureginosa*));李斯特菌属(*Listeria*)物种;数种真菌物种(例如曲霉属(*Aspergillus*)、镰孢属(*Fusarium*)和念珠菌属(*Candida*)亚种),以及病毒(例如登革病毒和流感病毒)和寄生虫。这些病原体释放或引起释放多种令人生畏的调节免疫应答且影响疾病严重程度的毒力因子。宿主针对致病性损害的应答涉及多个顺序和并发的过程,其产生扩大的炎症和免疫抑制。病原体相关分子模式分子(pathogen-associated molecular pattern molecule,PAMP)(例如脂多糖、脂肽、脂磷壁酸、肽聚糖、例如双链RNA的核酸、毒素和鞭毛蛋白)在宿主中触发免疫应答(例如,固有免疫系统)以对抗感染,从而导致产生高水平的炎性和抗炎性介质,例如细胞因子。PAMP和高细胞因子水平,以及直接组

织损伤(创伤、烧伤等)可损害组织,引起损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern,DAMP)分子被细胞外释放到血流中。DAMP是一大类内源性分子,其与PAMP一样通过模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR)(例如Toll样受体(Toll-like receptor,TLR))触发免疫应答。

[0008] DAMP还与无数的综合征和疾病相关。这些包括来自创伤、烧伤、创伤性脑损伤和侵入性手术的并发症,以及器官特异性疾病(例如肝病、肾透析并发症和自身免疫病)。DAMP是可引发和维持非感染性SIRS并加重感染性SIRS的宿主分子。DAMP是多样性分子家族,其在生理条件下在细胞内并且许多是核蛋白或胞质蛋白。DAMP可被分为两个组群:(1)在活细胞(例如HMGB1)中进行非炎症功能并且在细胞应激、损害或损伤期间释放、分泌、修饰或暴露于细胞表面时获得免疫调节特性的分子;或(2)警报素(alarmin),即具有细胞因子样功能的分子(例如 β -防御素和抗菌肽(Cathelicidin)),其可储存在细胞中并且在细胞裂解之后释放,因此其有助于炎症反应。当在组织损伤之后释放在细胞外或暴露于细胞表面上时,其从还原环境移动至氧化环境,这影响其活性。另外,在坏死后,线粒体DNA片段和细胞核DNA片段被释放在细胞外,变成DAMP。

[0009] DAMP(例如HMGB-1蛋白、热休克蛋白和S100蛋白)在正常情况下见于细胞内并且由于组织损伤而被释放。DAMP作为内源性危险信号用以促进且加重炎症反应。HMGB-1是在应激条件下释放的非组蛋白核蛋白。细胞外HMGB-1是组织坏死的指示物并且与脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS)的风险提高相关。S100A8(颗粒体蛋白A,MRP8)和A9(颗粒体蛋白B,MRP14)同二聚体和异二聚体与TLR4/脂多糖受体复合物结合并且直接通过其传导信号,在此其变成激活免疫细胞和血管内皮的危险信号。降钙素原是由细菌引起的严重脓毒症的标志物,并且其向循环中的释放指示脓毒症的程度。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A,SAA)(一种急性期蛋白)主要由肝细胞响应于损伤、感染和炎症而产生。在急性炎症期间,血清SAA水平可上升1000倍。SAA对中性粒细胞具有趋化性,并且诱导促炎细胞因子的产生。热休克蛋白(heat shock protein,HSP)是由细胞响应于暴露于应激性条件而产生的蛋白质家族并且根据其分子量命名(10、20-30、40、60、70、90)。标记蛋白质降解的小8-千道尔顿蛋白质泛素也具有热休克蛋白的特征。肝细胞瘤源性生长因子(hepatoma-derived growth factor,HDGF)尽管其名称但是是由神经元表达的蛋白质。HDGF可由神经元通过非经典途径主动释放和由坏死细胞被动释放。例如补体因子3和5的另一些因子作为针对病原体的宿主防御的一部分被激活,但也可导致脓毒症的不良后果。过度的、持续的细胞因子和DAMP循环水平导致器官损伤,并且鉴定多器官功能障碍(MOD)以及社区获得性肺炎和脓毒症死亡的风险最高的那些患者。

[0010] 金黄色葡萄球菌(革兰氏阳性菌血症的首要原因)与较高的发病率和死亡率相关,这主要是由于甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S.aureus*,MRSA)的增多。金黄色葡萄球菌由于多种PAMP而有效地侵入血流并且逃避宿主免疫应答,所述PAMP例如潘顿-瓦伦丁杀白细胞素(Panton-Valentine leukocidin,PVL),其是由许多金黄色葡萄球菌临床分离株产生的通过在细胞膜中形成孔而用作关键毒力因子的溶细胞素。肺炎链球菌和单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)也是产生孔形成毒素肺炎链球菌溶血素(pneumolysin)、链球菌溶血素(streptolysin)和李斯特菌溶血素(listeriolysin)的革兰氏阳性细菌,其通过损伤宿主细胞和干扰宿主免疫应答来促进感

染。

[0011] 超抗原是引起T细胞非特异性活化从而导致多克隆T细胞活化和大量细胞因子释放的一类抗原。超抗原最可能作为针对免疫系统的防御机制由一些致病性病毒和细菌产生。葡萄球菌和链球菌超抗原形成一大蛋白质家族,其所有都已从单原始超抗(single primordial superantigen)原进化而来。特别地,链球菌致热性外毒素(*Streptococcus pyrogenic exotoxin*, SPE) A、C、G-M,金黄色葡萄球菌TSST-1毒素以及假结核耶尔森菌(*Y.pseudotuberculosis*) YPM-a和YPM-b是超抗原。狂犬病病毒的核衣壳(nucleocapsid, N)蛋白被报道在人中是刺激Vb8T淋巴细胞的超抗原。

[0012] 引起葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征(*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*, SSSS)的葡萄球菌A和B(ETA和ETB)是属于剥脱性毒素的类别的丝氨酸蛋白酶。在其中存在大量具有显著流体损失或具有继发性感染生物的裸露皮肤区域的严重SSSS情况下,可发现低血压和可能的器官衰竭。

[0013] 酿脓链球菌是利用数种毒力因子(Spe A至G)来建立感染的A组链球菌(group A *Streptococcus*, GAS)。其中,链球菌致热性外毒素B(SpeB)切割或降解宿主免疫球蛋白和补体组分以通过抑制吞噬细胞活性来逃避免疫应答(Kuo 2008)。

[0014] 细菌鞭毛蛋白是通过tol1样受体5(一种PRR)来引发免疫应答的细菌结构蛋白。在脓毒症期间,鞭毛蛋白是肺中极其强大的促炎刺激物。鞭毛蛋白诱导促炎细胞因子的局部释放、炎性细胞的积累和肺渗透性过高的发生。细菌产生许多形式的鞭毛蛋白,其中大肠杆菌产生的鞭毛蛋白的尺寸为37至69kDa。

[0015] 已知超过20种曲霉属物种引起人疾病。侵袭性曲霉病是毁灭性的感染性疾病,其主要影响危重病和免疫受损的患者。烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)是最流行的,并且在很大程度上导致免疫受损患者群体中侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis, IA)的发生率提高。IA是毁灭性疾病,其中在一些患者组群中的死亡率高达90%。曲霉属物种产生多种真菌毒素,例如通过宿主免疫抑制而促成致病性的胶霉毒素(gliotoxin),以及可引起急性肝损伤和肝衰竭的黄曲霉毒素。镰孢属物种在人中引起广泛的感染谱,包括浅表性感染、局部侵入性感染和播散性感染。镰孢属物种具有数种毒力因子,包括真菌毒素,例如T-2毒素,其是抑制体液和细胞免疫并且还可引起组织破坏的单端孢霉烯族真菌毒素(trichothecene mycotoxin)。

发明内容

[0016] 在一些方面,本发明涉及包含至少一种聚合物的生物相容性聚合物系统;所述聚合物系统能够吸附分子量为从小于约0.5kDa至约1,000kDa(或者在一些实施方案中为约1kDa至约1,000kDa或约0.1kDa至约1,000kDa)的(i)病原体相关分子模式分子和(ii)损伤相关分子模式分子。一些优选的聚合物是血液相容性的。某些优选的聚合物系统具有球形珠的几何结构。

[0017] 一些聚合物系统具有50 Å至40,000 Å尺寸的孔的总体积大于0.5cc/g且小于5.0cc/g干燥聚合物的聚合物孔结构。

[0018] 在一些实施方案中,吸附的毒素包含由以下一种或更多种构成的PAMP和DAMP中的一种或更多种:鞭毛蛋白、脂肽、甲酰肽(formyl peptide)、真菌毒素、外毒素、内毒素、脂磷

壁酸、溶细胞素、超抗原、蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶、酶、包括缓激肽的肽、活化的补体、可溶性受体、可溶性CD40配体、生物活性脂质、氧化脂质、细胞DNA、线粒体DNA、病原体或宿主来源的RNA、无细胞血红蛋白 (cell-free hemoglobin)、无细胞肌红蛋白 (cell-free myoglobin)、生长因子、肽聚糖、糖蛋白、释放的细胞内组分、细胞壁组分或病毒包膜组分、聚肌苷酸：聚胞苷酸 (聚I:C)、朊病毒 (prion)、毒素、细菌毒素和病毒毒素、药物、血管活性物质和外来抗原。

[0019] 所述聚合物可通过本领域中已知用于产生合适多孔聚合物的任何方式制备。在一些实施方案中，所述聚合物使用悬浮聚合制备。一些聚合物包含超高交联聚合物 (hypercrosslinked polymer)。某些球形珠具有生物相容性水凝胶涂层。

[0020] 某些聚合物被形成并且随后被修饰成生物相容性的。一些修饰包括形成生物相容性表面涂层或层。

[0021] 另一些方面包括灌注方法，其包括使生理流体通过装置一次或经由合适的体外回路通过装置一次或更多次，所述装置包含本文中所述的生物相容性聚合物系统。

[0022] 另一方面涉及用于从生理流体中除去从小于0.5kDa至1,000kDa的 (i) 病原体相关分子模式分子和 (ii) 损伤相关分子模式分子的装置，其包含本文中所述的生物相容性聚合物系统。

附图说明

[0023] 被包括在内以提供对本公开内容的进一步理解的附图被并入本说明书中且构成本说明书的一部分，对本公开内容的一些方面进行举例说明并且结合详细描述用于解释本公开内容的原理。与基本理解本公开内容和可实施本公开内容的多种方式所必需的相比，并不试图更详细地示出本公开内容的结构细节。在附图中：

[0024] 图1和2示出了针对经修饰聚合物CY15065使用全血从体外动态模型中的DAMP和PAMP去除数据，其表示为与循环前浓度相比的剩余百分比。

[0025] 图3和4示出了针对聚合物CY15077使用全血从体外动态模型中的DAMP和PAMP去除数据，其表示为与循环前浓度相比的剩余百分比。

具体实施方式

[0026] 根据需要，本文中公开了本发明的一些详细实施方案；应理解，所公开的实施方案对可以以多种形式具体化的本发明仅是示例性的。因此，本文中公开的具体结构和功能细节不应被解释为限制，而仅被解释为用于教导本领域技术人员采用本发明的基础。下面的具体实例将使得能够更好地理解本发明。但是，其仅是作为指南而给出，并不意味着任何限制。

[0027] 参照以下详细描述结合形成本公开内容一部分的附图和实施例，可更容易地理解本发明。应理解，本发明不限于本文中描述和/或示出的具体材料、装置、方法、应用、条件或参数，并且本文中使用的术语仅是为了通过实例的方式对特定实施方案进行描述的目的，并非旨在对所要求保护的发明进行限制。本文中使用的术语“多个/种”意指多于一个/种。当表达值的范围时，另一个实施方案包括从一个特定值和/或至另一个特定值。类似地，当值通过使用在前的“约”表示为近似值时，将理解，特定值形成另一个实施方案。所有范围都

包括端值并且可组合。

[0028] 应理解,本文中为清楚起见在一些单独实施方案的情况下描述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。反之,为简洁起见在单个实施方案的情况下描述的本发明的各特征也可单独或以任意子组合提供。此外,对范围内所述值的提及包括在该范围内的每一个值和各个值。

[0029] 以下定义旨在帮助理解本发明:

[0030] 病原体相关分子模式分子(PAMP)是来源于微生物的被固有免疫系统的细胞识别的分子。这些分子具有引发和维持病原体诱导的炎症反应被tol1样受体和模式识别受体识别的在一类微生物中保守的小分子基序。

[0031] 损伤相关分子模式分子(DAMP)是由应激细胞释放的宿主生物分子,其在不存在或存在致病性感染的情况下响应于创伤、缺血和组织损伤而引发和维持炎症。

[0032] 术语“生物相容性的”被定义为意指吸着剂能够与生理流体、活组织或生物体接触而在吸着剂与生理流体、活组织或生物体接触的时间期间不产生不可接受的临床变化。

[0033] 术语“血液相容性的”被定义为生物相容性材料当与全血或血浆接触时产生临床上可接受的生理变化的情况。

[0034] 本文中使用的术语“吸着剂(sorbent)”包括吸附剂(adsorbent)和吸收剂(absorbent)。

[0035] 出于本发明的目的,术语“吸着(sorb)”被定义为“通过吸收和吸附获得(taking up)和结合”。

[0036] 出于本发明的目的,术语“灌注”被定义为使生理流体通过一次或经由合适的体外回路通过含有多孔聚合物吸附剂的装置以从流体中去除毒性分子。

[0037] 术语“血液灌注”是其中生理流体为血液的特殊灌注情况。

[0038] 术语“分散剂”或“分散试剂”被定义为赋予对混悬在流化介质中的不混溶性液滴的细分阵列稳定化作用的物质。

[0039] 术语“大网络合成(macroreticular synthesis)”被定义为在惰性沉淀剂存在下使单体聚合成聚合物,所述惰性沉淀剂迫使正生长的聚合物分子在由相平衡决定的一定分子尺寸下离开单体液体以得到球形或几乎球形对称的固体纳米尺寸化微凝胶颗粒,其聚集在一起以得到具有开放单元结构的物理孔的珠[美国专利4,297,220,Meitzner和Oline,1981年10月27日;R.L.Albright,Reactive Polymers,4,155-174(1986)]。

[0040] 术语“超高交联的”描述其中单重复单元的连接度(connectivity)大于2的聚合物。超高交联聚合物通过使溶胀或溶解的聚合物链与大量刚性桥接间隔物交联制备,而不是单体的共聚合。交联剂可包括芳烃的双(氯甲基)衍生物、甲缩醛、单氯二甲基醚及其他在存在弗里德-克拉夫茨催化剂(Friedel-Crafts catalyst)的情况下与聚合物反应的双官能化合物[Tsyurupa,M.P.,Z.K.Blinnikova,N.A.Proskurina,A.V.Pastukhov,L.A.Pavlova和V.A.Davankov.“Hypercrosslinked Polystyrene:The First Nanoporous polymeric Material.”Nanotechnologies in Russia 4(2009):665-75.]。

[0041] 一些优选的聚合物包含来自选自以下的一种或更多种单体的残基、或含有选自以下的单体的残基、或其混合物:丙烯腈、烯丙基缩水甘油醚、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸鲸蜡酯、甲基丙烯酸鲸蜡酯、3,4-二羟基-1-丁烯、二季戊四醇二丙烯酸酯、二季戊四

醇二甲基丙烯酸酯、二季戊四醇四丙烯酸酯、二季戊四醇四甲基丙烯酸酯、二季戊四醇三丙烯酸酯、二季戊四醇三甲基丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲酰胺、二乙烯基萘、二乙烯基砷、3,4-环氧-1-丁烯、1,2-环氧-9-癸烯、1,2-环氧-5-己烯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、乙基苯乙烯、乙基乙烯基苯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸辛酯、季戊四醇二丙烯酸酯、季戊四醇二甲基丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、苯乙烯、三羟甲基丙烷二丙烯酸酯、三羟甲基丙烷二甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯、三乙烯基苯、三乙烯基环己烷、乙酸乙烯酯、乙烯基苄醇、4-乙烯基-1-环己烯、1,2-环氧化物、乙烯基甲酰胺、乙烯基萘、2-乙烯基环氧乙烷和乙烯基甲苯。

[0042] 本发明的一些实施方案使用有机溶剂和/或聚合物致孔剂作为致孔剂或成孔剂，并且产生的在聚合期间诱导的相分离产生多孔聚合物。一些优选的致孔剂选自以下或是由以下的任意组合构成的混合物：苄醇、环己烷、环己醇、环己酮、癸烷、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二-2-乙基己酯、二-2-乙基己基磷酸、乙酸乙酯、2-乙基-1-己酸、2-乙基-1-己醇、正庚烷、正己烷、乙酸异戊酯、异戊醇、正辛烷、戊醇、聚(丙二醇)、聚苯乙烯、聚(苯乙烯-co-甲基丙烯酸甲酯)、四氢化萘、甲苯、三-正丁基磷酸酯、1,2,3-三氯丙烷、2,2,4-三甲基戊烷和二甲苯。

[0043] 在另一个实施方案中，分散剂选自：羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚(丙烯酸二乙基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯)、聚(丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(乙烯醇)、聚(丙烯酸)的盐、聚(甲基丙烯酸)的盐、及其混合物。

[0044] 优选的吸着剂是生物相容性的。在另一个实施方案中，聚合物是生物相容性的。在另一个实施方案中，聚合物是血液相容性的。在另一个实施方案中，生物相容性聚合物是血液相容性的。在另一个实施方案中，聚合物的几何结构是球形珠。

[0045] 在另一个实施方案中，生物相容性聚合物包含聚(N-乙烯基吡咯烷酮)。

[0046] 在聚(苯乙烯-co-二乙烯基苯)树脂上的涂层/分散剂将赋予材料以改善的生物相容性。

[0047] 在另一个实施方案中，可在血液相容性水凝胶涂层的形成中使用由以下组成的一组交联剂：二季戊四醇二丙烯酸酯、二季戊四醇二甲基丙烯酸酯、二季戊四醇四丙烯酸酯、二季戊四醇四甲基丙烯酸酯、二季戊四醇三丙烯酸酯、二季戊四醇三甲基丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲酰胺、二乙烯基萘、二乙烯基砷、季戊四醇二丙烯酸酯、季戊四醇二甲基丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷二丙烯酸酯、三羟甲基丙烷二甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯、三乙烯基苯、三乙烯基环己烷、及其混合物。

[0048] 在一些实施方案中，聚合物是包含至少一种交联剂和至少一种分散剂的聚合物。分散剂可以是生物相容性的。分散剂可选自例如以下的化学品、化合物或材料：羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚(丙烯酸二乙基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯)、聚(丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(乙烯醇)、聚(丙烯酸)的盐、聚(甲基丙烯酸)的盐、及其混合物；交联剂选自二季戊四醇二丙烯酸酯、二季戊四醇二甲基丙烯

酸酯、二季戊四醇四丙烯酸酯、二季戊四醇四甲基丙烯酸酯、二季戊四醇三丙烯酸酯、二季戊四醇三甲基丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲酰胺、二乙烯基萘、二乙烯基砷、季戊四醇二丙烯酸酯、季戊四醇二甲基丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷二丙烯酸酯、三羟甲基丙烷二甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯、三乙烯基苯、三乙烯基环己烷、及其混合物。优选地，聚合物与涂层的形成同时发生，其中分散剂被化学结合或缠结在聚合物表面上。

[0049] 在另一个实施方案中，生物相容性聚合物涂层选自：聚(甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(N-乙烯吡咯烷酮)、聚(乙烯醇)、聚(丙烯酸)的盐、聚(甲基丙烯酸)的盐、及其混合物。

[0050] 在另一个实施方案中，生物相容性低聚物涂层选自：聚(甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(N-乙烯吡咯烷酮)、聚(乙烯醇)、聚(丙烯酸)的盐、聚(甲基丙烯酸)的盐、及其混合物。

[0051] 一些本发明生物相容性吸着剂组合物由多个孔构成。生物相容性吸着剂被设计成吸附从小于0.5kDa至1,000kDa的广泛范围的毒素。尽管不希望受理论束缚，但是认为吸着剂通过将预定分子量的分子隔离在孔内来发挥作用。可被聚合物吸着的分子的尺寸将随着聚合物孔尺寸的增大而增大。反之，当孔尺寸增大超过用于吸附给定分子的最佳孔尺寸时，所述蛋白质的吸附可降低或将降低。

[0052] 在某些方法中，固体形式是多孔的。一些固体形式的特征在于具有50 Å至40,000 Å尺寸的孔的总体积大于0.5cc/g且小于5.0cc/g干燥聚合物的孔结构。

[0053] 在一个实施方案中，吸着剂具有以下孔结构，其中直径为50 Å至40,000 Å的孔中孔体积的至少1/3在直径为100 Å至1,000 Å的孔中。

[0054] 在另一个实施方案中，吸着剂具有以下孔结构，其中直径为50 Å至40,000 Å的孔中孔体积的至少1/2在直径为1000 Å至10,000 Å的孔中。

[0055] 在另一个实施方案中，吸着剂具有以下孔结构，其中直径为50 Å至40,000 Å的孔中孔体积的至少1/3在直径为10,000 Å至40,000 Å的孔中。

[0056] 在某些实施方案中，聚合物可以以直径为0.1微米至2厘米的珠形式制备。某些聚合物是粉末、珠或者其他规则或不规则形状颗粒物的形式。

[0057] 在一些实施方案中，多种固体形式包含直径为0.1微米至2厘米的颗粒。

[0058] 在一些方法中，不期望的分子包括含有以下一种或更多种的PAMP和DAMP：鞭毛蛋白、脂肽、甲酰肽、真菌毒素、外毒素、溶细胞素、超抗原、蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶、酶、包括缓激肽的肽、活化的补体、可溶性受体、可溶性CD40配体、生物活性脂质、氧化脂质、无细胞血红蛋白、无细胞肌红蛋白、生长因子、糖蛋白、朊病毒、毒素、细菌毒素和病毒毒素、药物、血管活性物质、外来抗原和抗体。

[0059] 在一个实施方案中,本发明的聚合物通过在水相分散剂存在下在自由基引发下在配制的水相中进行悬浮聚合制备,所述水相分散剂被选择以向形成的聚合物珠提供生物相容性和血液相容性的外表面。在一些实施方案中,通过用适当选择的致孔剂(成孔剂)和用于聚合的合适时间-温度分布型(time-temperature profile)进行大网络合成以产生合适的孔结构来将珠制成多孔的。

[0060] 在另一个实施方案中,可通过进一步接枝生物相容性和血液相容性的单体或低分子量低聚物来将通过悬浮聚合制备的聚合物制成生物相容性和血液相容性的。已经表明,自由基聚合操作不消耗引入到共聚合中的DVB的所有乙烯基。平均地,约30%的DVB物质无法用作交联桥,并且通过两个乙烯基中的仅一个参与网络。因此,相对高量的乙烯基侧基的存在是吸附剂的特征性特征。可预期这些乙烯基侧基优选地暴露于聚合物珠的表面,并且其大孔(如果存在的话)应容易地可用于化学修饰。DVB共聚物表面的化学修饰依赖于表面暴露的乙烯基侧基的化学反应,并且旨在将这些基团转化为更加亲水性的官能团。这种通过单体和/或交联剂或低分子量低聚物的自由基接枝的转化提供具有血液相容性特性的初始疏水性吸附材料。

[0061] 在另一个实施方案中,自由基聚合引发剂最初被添加至分散的有机相,而不是如悬浮聚合中典型的那样添加至水性分散介质。在聚合期间,许多具有链端自由基的生长聚合物链显现在相界面并且可引发在分散介质中的聚合。此外,例如过氧化苯甲酰的自由基引发剂相对较慢地产生自由基。这种引发剂在珠形成期间即使在数小时的聚合之后也仍仅部分地消耗。这种引发剂容易向珠表面移动,并且活化珠的二乙烯基苯部分的表面暴露的乙烯基侧基,因此引发在反应已进行一段时间之后添加的其他单体的接枝聚合。因此,在将单体微滴转化成聚合物珠期间可发生自由基接枝,从而引入赋予生物相容性或血液相容性的单体和/或交联剂或低分子量低聚物作为表面涂层。

[0062] 血液灌注和灌注装置由聚合物珠在流通式容器(flow-through container)中的填充珠床组成,所述容器在出口端和入口端均安装有将珠床保持在容器内的保留器筛网(retainer screen),或安装有用于在混合后收集珠的后续保留器筛网。血液灌注和灌注操作通过使全血、血浆或生理流体通过填充珠床来进行。在通过珠床的灌注期间,毒性分子通过吸着、曲折路径和/或孔捕获被保留,而流体的其余部分和完整细胞组分以浓度基本不变地通过。

[0063] 在另一些实施方案中,在线过滤器(in-line filter)由聚合物珠在流通式容器中的填充珠床构成,所述容器在出口端和入口端均安装有将珠床保持在容器内的保留器筛网。使生物流体通过重力从储存袋通过填充珠床一次,在此期间,毒性分子通过吸着、曲折路径和/或孔捕获被保留,而流体的其余部分和完整细胞组分以浓度基本上不变通过。

[0064] 可用于本发明(原样或在进一步修饰之后)的某些聚合物是由苯乙烯、二乙烯基苯、乙基乙烯基苯以及丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯单体的可聚合单体制备的大孔聚合物,例如以下按制造商列出的那些。Rohm and Haas Company(现为Dow Chemical Company的一部分):大孔聚合物吸着剂,例如Amberlite™ XAD-1、Amberlite™ XAD-2、Amberlite™ XAD-4、Amberlite™ XAD-7、Amberlite™ XAD-7HP、Amberlite™ XAD-8、Amberlite™ XAD-16、Amberlite™ XAD-16HP、Amberlite™ XAD-18、Amberlite™ XAD-200、Amberlite™ XAD-1180、Amberlite™ XAD-2000、Amberlite™ XAD-2005、Amberlite™ XAD-2010、Amberlite™

XAD-761和Amberlite™ XE-305;以及色谱级吸着剂,例如Amberchrom™ CG 71,s,m,c、Amberchrom™ CG 161,s,m,c、Amberchrom™ CG 300,s,m,c和Amberchrom™ CG 1000,s,m,c。Dow Chemical Company:Dowex™ Optipore™ L-493、Dowex™ Optipore™ V-493、Dowex™ Optipore™ V-502、Dowex™ Optipore™ L-285、Dowex™ Optipore™ L-323和Dowex™ Optipore™ V-503。Lanxess (之前为Bayer和Sybron):Lewatit™ VPOC 1064MD PH、Lewatit™ VPOC 1163、Lewatit™ OC EP 63、Lewatit™ S 6328A、Lewatit™ OC 1066和Lewatit™ 60/150MIBK。Mitsubishi Chemical Corporation:Diaion™ HP 10、Diaion™ HP 20、Diaion™ HP 21、Diaion™ HP 30、Diaion™ HP 40、Diaion™ HP 50、Diaion™ SP70、Diaion™ SP 205、Diaion™ SP 206、Diaion™ SP 207、Diaion™ SP 700、Diaion™ SP 800、Diaion™ SP 825、Diaion™ SP 850、Diaion™ SP 875、Diaion™ HP 1MG、Diaion™ HP 2MG、Diaion™ CHP 55A、Diaion™ CHP 55Y、Diaion™ CHP20A、Diaion™ CHP 20Y、Diaion™ CHP 2MGY、Diaion™ CHP 20P、Diaion™ HP 20SS、Diaion™ SP 20SS、Diaion™ SP 207SS。Purolite Company:Purosorb™ AP 250和Purosorb™ AP 400,以及Kaneka Corp.Lixelle和CTR珠以及BioSKY™ MG血液灌注柱及其中聚合物、BioSKY™ DX胆红素灌注柱及其中聚合物、Jafron柱/柱体及其中聚合物,例如BS330、DNA230、HA130、HA230、HA280、HA330和HA330-II。

[0065] 多种DAMP和PAMP可被本公开内容的组合物吸附。这些蛋白质中的一些及其分子量示于下表中。

[0066]

蛋白质	分子量 (Da)	蛋白质	分子量 (Da)
胶霉毒素	326	PCNA, 增殖细胞核抗原	29,000
T-2 毒素	466	潘顿-瓦伦丁杀白细胞素	34,000
PAF (血小板激活因子)	524	Arginase I	35,000
胆红素	549	羧肽酶 A	35,000
血红素 b	616	凝血酶	36,700
脂肽	607-1,536	鞭毛蛋白 H4	37,000
甲酰肽	437-3,600	鞭毛蛋白 H17	39,000
抗菌肽	4,500	热休克蛋白 40	40,000
β -防御素	7,000	链球菌致热性外毒素 B	42,000
泛素	8000	α -1 抗胰蛋白酶	44,324
补体 C5a	8,200	可溶性 CD14	49,000
补体 C3a	9,089	狂犬病核衣壳 N 蛋白	50,600
热休克蛋白 10	10,000	可溶性 TNF- α 受体	55,000
S100B (单体)	10,000		
组蛋白 H4	11,000	活化蛋白 C	56,200
降钙素原	13,000	淀粉酶	57,000
血清淀粉样蛋白 A	13,000	血色素结合蛋白 (Hemopexin)	57,000
磷脂酶 A2, 分泌型 PLA2	14,000	李斯特菌溶血素	58,000
PLA2G2A	16,083	热休克蛋白 60	60,000
S100 蛋白 A8 (二聚体)	20,000	链球菌溶血素 O	60,500
胰蛋白酶	23,300	白喉类毒素	62,000
葡萄球菌肠毒素 B	24,500	血红蛋白, 氧合	64,000

[0067]

HMGB1	24,894	假单胞菌外毒素 A	66,000
胰凝乳蛋白酶	25,000	鞭毛蛋白 H9	69,000
弹性蛋白酶 (中性粒细胞)	25,000	热休克蛋白 70	70,000
葡萄球菌 ETA	26,900	钙蛋白酶-1 (人红细胞)	112,00
HDGF	27,000	C 反应蛋白 (5x25 kDa)	115,000
PF4	27,100	髓过氧化物酶 (中性粒细胞)	150,000
葡萄球菌 ETB	27,300	NOS 合酶	150,000

[0068] 以下实施例旨在是示例性而非限制性的。

[0069] 实施例1:基础吸着剂合成CY14175和CY15077

[0070] 反应器设置:使用不锈钢凸缘夹具和PFTE垫片将4颈玻璃盖固定于3L带夹套的圆柱形玻璃反应容器。该盖安装有PFTE搅拌器轴承、RTD适配器和水冷回流冷凝器。将具有5个60°搅动器的不锈钢搅拌轴安装穿过搅拌器轴承并插入到数字顶置搅拌器中。将RTD安装穿过对应的适配器,并连接至PolyStat循环加热和冷却单元。使用相容性管道将反应容器夹套的入口和出口连接至PolyStat上的合适端口。盖中未使用的端口用于向反应器加料,并且在所有其他时间被堵塞。

[0071] 聚合:水相和有机相的组成分别示于下表I和表II中。在两个单独的锥形瓶中将超纯水分成大致相等的部分,每个锥形瓶包含经PFTE涂覆的磁性搅拌棒。将在20℃下在4%水溶液中水解度为85.0至89.0mol百分比且黏度为23.0至27.0cP的聚(乙烯醇) (PVA) 分散到第一烧瓶中的水中并在搅拌下在热板上加热至80℃。将盐(参见表1,MSP、DSP、TSP和亚硝酸钠)分散到第二烧瓶中的水中并在搅拌下在热板上加热至80℃。开始经由反应容器夹套从PolyStat循环传热流体,并将流体温度加热至60℃。一旦PVA和盐溶解,使用玻璃漏斗将这两种溶液装入反应器中,一次一种。使数字顶置搅拌器通电,并将rpm设定为在有机相添加之后形成合适微滴尺寸的值。将釜中水相的温度设定为70℃。有机相如下制备而成:在2L锥形瓶中将过氧化苯甲酰(BPO)添加至二乙烯基苯(DVB)并旋转直至完全溶解。向烧瓶中添加2,2,4-三甲基戊烷和甲苯,将其旋转以混合均匀。一旦反应器中水相的温度达到70℃,使用窄颈玻璃漏斗将有机相加入到反应器中。在有机物添加之后,反应体积的温度下降。开始PolyStat的温度程序:在30分钟中将反应体积从60℃加热至77℃,在30分钟中从77℃加热至80℃,使温度保持在80℃持续960分钟,并在60分钟中冷却至20℃。

表I: 水相组成

[0072]	试剂	质量 (g)
	超纯水	1500.000
	聚(乙烯醇) (PVA)	4.448
	磷酸二氢钠 (MSP)	4.602
	磷酸氢二钠 (DSP)	15.339
	磷酸三钠 (TSP)	9.510
	亚硝酸钠	0.046
	共计	1533.899

表II: 有机相组成

[0073]	试剂	CY14175	CY15077
		质量 (g)	质量 (g)
	二乙烯基苯, 63% (DVB)	508.751	498.383
	2,2,4-三甲基戊烷 (异辛烷)	384.815	482.745
	甲苯	335.004	222.404
	过氧化苯甲酰, 98% (BPO)	3.816	3.738
	共计 (不包括BPO)	1228.571	1203.532

[0074] 后处理 (work-up): 标记反应器中的反应体积水平。停止顶置搅拌器搅动, 将残余液体从反应器中虹吸出, 并在室温下用超纯水将反应器填充至标记。重新开始顶置搅拌器搅动, 并尽可能快地将浆料加热至70℃。30分钟后, 停止搅动, 并将残余液体虹吸出。以这种方式将聚合物珠洗涤五次。在最后的洗涤期间, 将浆料温度冷却至室温。在最后的水洗之后, 以相同的方式用99%异丙醇 (IPA) 洗涤聚合物珠。将99% IPA虹吸出并用70% IPA代替, 之后将浆料转移到干净的4L玻璃容器中。除非另外指出, 否则根据需要, 将聚合物在不锈钢管中汽提8小时, 在70% IPA中再湿润, 转移到DI水中, 筛分以仅获得直径为300至600 μm 的珠部分并在100℃下干燥, 直至观察到干燥没有进一步的重量损失。

[0075] 分别通过氮解吸等温线和汞压入孔隙率测定法测量的聚合物CY14175和CY15077的累积孔体积数据分别示于下表III和IV中。

表III: CY14175的氮解吸等温线数据

孔直径 范围 (Å)	孔尺寸 直径 (Å)	累积孔 体积 (cm ³ /g)	孔直径 范围 (Å)	孔尺寸 直径 (Å)	累积孔 体积 (cm ³ /g)
1411.9 - 1126.5	1236.809577	0.018062878	208.6 - 130.5	151.2300725	1.464027373
1126.5 - 981.7	1043.979923	0.038442381	130.5 - 105.7	115.2567614	1.527062065
981.7 - 752.9	836.7828769	0.141559621	105.7 - 82.8	91.14860242	1.592486039
752.9 - 659.9	700.1024343	0.24336622	82.8 - 67.6	73.42901881	1.641003444
659.9 - 572.0	609.4657394	0.416511969	67.6 - 57.5	61.59836256	1.6763711
572.0 - 483.1	519.8089977	0.646318614	57.5 - 51.6	54.15491457	1.699539142
483.1 - 449.8	465.2234212	0.730406771	51.6 - 45.0	47.72291376	1.728282889
449.8 - 401.4	422.7246485	0.849167577	45.0 - 39.8	42.01726183	1.752728216
401.4 - 354.1	374.6289335	0.956165766	39.8 - 35.8	37.55877213	1.779016164
354.1 - 337.9	345.6019761	0.997336398	35.8 - 31.8	33.51596841	1.8086605
337.9 - 313.5	324.758962	1.0547802	31.8 - 28.7	30.02327371	1.829633357
313.5 - 290.8	301.2432086	1.09667858	28.7 - 26.0	27.18773181	1.850084632
290.8 - 262.8	275.299967	1.164042391	26.0 - 23.3	24.46989555	1.87529426
262.8 - 247.2	254.510376	1.199751164	23.3 - 20.9	21.92055755	1.902736527
247.2 - 233.6	240.0176376	1.228796957	20.9 - 18.5	19.52461159	1.935789448
233.6 - 220.1	226.435352	1.256631669	18.5 - 16.2	17.16324429	1.97779901
220.1 - 208.6	213.9982044	1.283063762			

[0076]

表IV: CY15077的汞压入数据

孔尺寸 直径 (Å)	累积 压入 (mL/g)	孔尺寸 直径 (Å)	累积 压入 (mL/g)	孔尺寸 直径 (Å)	累积 压入 (mL/g)
226299.0625	3.40136E-30	672.187561	1.581117511	111.9475937	2.162935257
213166.0781	0.001678752	656.7885742	1.60271585	108.8830032	2.167646885
201295.1563	0.002518128	604.7248535	1.621845484	106.6480179	2.174062729
172635.8125	0.004364755	558.1287231	1.651492	104.5217743	2.179908991
139538.0625	0.007554384	518.2624512	1.678913713	102.4295197	2.179908991
113120.7813	0.011919139	483.5536499	1.708594561	100.1580353	2.182951927
90542.36719	0.01645177	453.5110779	1.735918999	98.29322052	2.184018135
78733.25781	0.0203129	426.9998474	1.755934	96.44822693	2.191127539
72446.375	0.022327403	403.1251526	1.783603072	94.42159271	2.198545218
60340.40234	0.027867284	382.7776794	1.793849826	91.52587891	2.209161043
48343.83984	0.035327822	362.7162476	1.817784309	89.25807953	2.209312439
39009.13672	0.040918175	342.3734436	1.838774562	87.0777359	2.215425491
32136.4082	0.04899035	330.1105042	1.851493955	85.42358398	2.221472025
25330.65625	0.063195683	315.5238037	1.869742155	83.62612915	2.232139587
20981.51563	0.079529688	302.2973938	1.885128617	82.11174011	2.237514496
16219.86426	0.108860672	290.2946777	1.895119786	79.91614532	2.239231586
13252.41211	0.141730919	279.1246643	1.912378907	78.01462555	2.239560127
10501.53613	0.193969816	268.7442627	1.924305081	76.19993591	2.239560127
8359.911133	0.262399256	259.1106873	1.936048627	75.09249115	2.239560127

[0077]

[0078]

6786.30127	0.345866203	241.8737793	1.955100656	73.41201019	2.239560127
5538.122339	0.438174427	226.7678223	1.972970247	72.23709869	2.240245819
4337.931152	0.563276172	213.3626251	1.988123298	71.09960175	2.242422104
3501.674805	0.681870878	201.4908142	2.007521152	69.86301422	2.243849993
2838.742188	0.804727197	194.9888611	2.032114754	68.40761566	2.257676363
2593.016846	0.865813017	188.9506989	2.033871174	67.13697815	2.259181261
2266.688965	0.938610673	180.582901	2.035052776	66.03359222	2.266284466
1831.041748	1.056586146	172.8530121	2.050720692	65.08189392	2.270181179
1509.850708	1.163395643	164.9621735	2.062945843	64.04368591	2.272682428
1394.006104	1.21002543	157.8110657	2.071056128	62.38490295	2.280714512
1294.780151	1.237248282	151.1540375	2.082133055	61.32764053	2.280714512
1207.692627	1.293138331	143.9185333	2.096480608	60.30379868	2.287917852
1131.860962	1.326992273	138.4670563	2.106938839	59.41370392	2.287917852
1065.099976	1.35812819	132.8492737	2.119287968	58.54679489	2.293802738
953.1816406	1.405935764	129.5760345	2.126605988	57.79866409	2.297607183
884.0358887	1.445426106	126.5438614	2.136605988	56.88977814	2.299046278
823.5421333	1.478719592	124.2635574	2.132267475	55.9213295	2.302111387
770.9108276	1.510579824	120.8976135	2.141504765	54.98665237	2.303381443
722.4724731	1.537048101	117.3792267	2.150759459		
684.6119995	1.564400196	114.791893	2.154810667		

[0079] 实施例2:聚合物修饰CY15065

[0080] 将在DI水中湿润的250mL基础聚合物CY14175添加至500mL配备有经Teflon涂覆的搅动器和RTD探针的带夹套玻璃反应器中。向反应器添加90mL过量的DI水,并以90RPM混合浆料。反应温度设定为20℃。制备三种单独的添加物:在14mL DI水中的1.4g过硫酸铵、在21mL DI水中的0.7gN-乙烯基吡咯烷酮和在7mL DI水中的1.5g N,N,N,N-四甲基乙二胺。将反应温度设定点升高至40℃并密切监测。一旦反应温度达到30℃就添加过硫酸铵溶液。一旦反应温度达到35℃就添加N,N,N,N-四甲基乙二胺溶液。一旦反应温度达到39℃就添加N-乙烯吡咯烷酮溶液。然后,使反应在40℃下维持2小时,之后将温度降低至25℃。

[0081] 后处理:标记反应器中的反应体积水平。停止顶置搅拌器搅动,将残余液体从反应器中虹吸出,并在室温下用超纯水将反应器填充至标记。重新开始顶置搅拌器搅动。30分钟后,停止搅动,并将残余液体虹吸出。以这种方式将聚合物珠洗涤三次。将聚合物在不锈钢管中汽提8小时,在70%IPA中再湿润,然后转移到DI水中。

[0082] 通过氮解吸等温线测量的聚合物CY15065的累积孔体积数据示于下表V中。

表V: CY15065的氮解吸等温线数据

孔直径 范围 (Å)	孔尺寸 直径 (Å)	累积孔 体积 (cm ³ /g)	孔直径 范围 (Å)	孔尺寸 直径 (Å)	累积孔 体积 (cm ³ /g)
3735.2 - 1226.3	1462.700326	0.005546248	224.9 - 209.7	216.7455697	1.046516069
1226.3 - 724.9	851.9599269	0.012549654	209.7 - 141.7	162.0655488	1.225860688
724.9 - 656.2	686.9797148	0.01499268	141.7 - 103.9	116.5968304	1.329424083
656.2 - 595.3	622.6438437	0.020898533	103.9 - 82.9	90.79492123	1.388864147
595.3 - 566.7	580.2249215	0.033282221	82.9 - 69.3	74.73718587	1.431186463
566.7 - 511.2	535.9524733	0.111667343	69.3 - 59.3	63.39311832	1.465462484
511.2 - 459.4	482.4242892	0.244617735	59.3 - 50.9	54.36935206	1.495795233
459.4 - 410.9	432.3534717	0.366033907	50.9 - 44.8	47.39226606	1.521105084
410.9 - 376.5	392.140848	0.468167046	44.8 - 39.5	41.71847385	1.544891234
376.5 - 334.5	352.8905481	0.63111569	39.5 - 35.3	37.12325172	1.568519104
334.5 - 298.7	314.4631626	0.753980937	35.3 - 31.4	33.1071979	1.594220982
298.7 - 291.1	294.7961544	0.786627632	31.4 - 28.2	29.60557504	1.614149255
291.1 - 273.8	281.8886994	0.844237668	28.2 - 25.6	26.73665706	1.633426358
273.8 - 256.6	264.6128479	0.91291745	25.6 - 22.8	24.01512381	1.656221583
256.6 - 228.9	241.1063341	0.990966112	22.8 - 20.5	21.49286805	1.680044553
228.9 - 224.9	226.9020278	1.007532081	20.5 - 18.2	19.15056378	1.707534945

[0084] 实施例3:在再循环模型中从全牛血中的去除

[0085] 将经纯化的蛋白质以预期临床浓度添加至300mL 3.8%柠檬酸盐(citrated)化全牛血(Lampire Biologicals)中,并以140mL/分钟的流量再循环通过20mL聚合物填充的装置或对照(无珠)装置5小时。蛋白质和初始浓度为:50ng/mL的S100A8、25ng/mL的补体C5a、16ng/mL的降钙素原、100ng/mL的HMGB-1和100ng/mL的SPE B。通过酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)按照制造商的说明(S100和C5a,duosets(R&D Systems);降钙素原(Sigma)、HMGB-1(Chondrex ELISA);以及毒素(Toxin Technologies))分析血浆。来自使用聚合物CY15065的实验的去除数据针对DAMP和PAMP分别示于下图1和图2中。为了简洁,CY15065在附图标记中表示为‘CS’。来自使用聚合物CY15077的实验的去除数据针对DAMP和PAMP分别示于下图3和图4中。

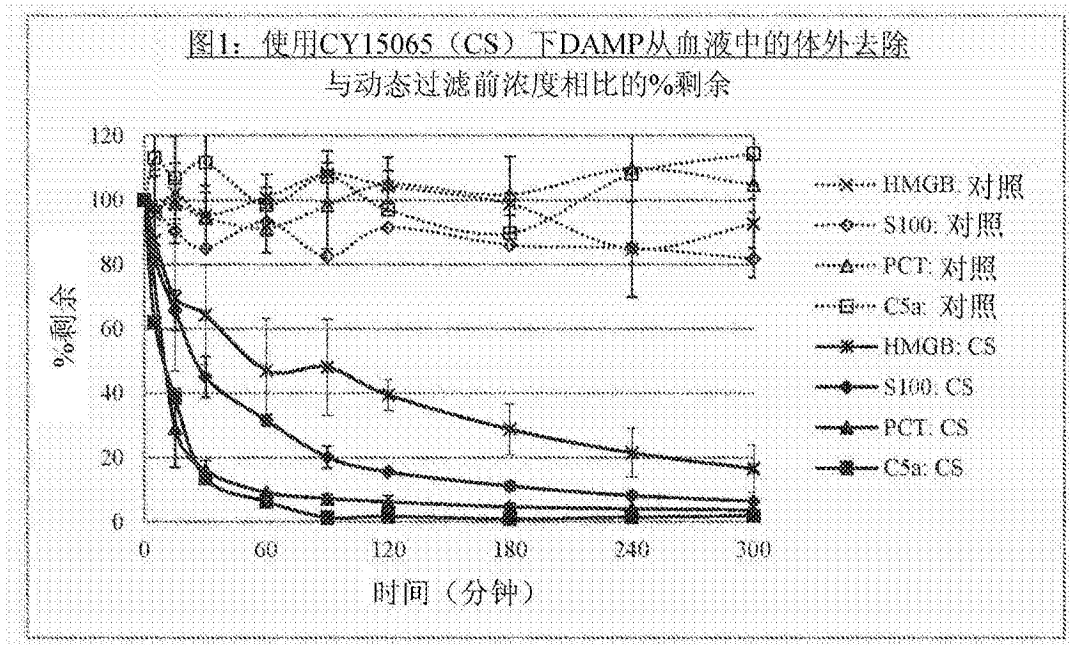


图1

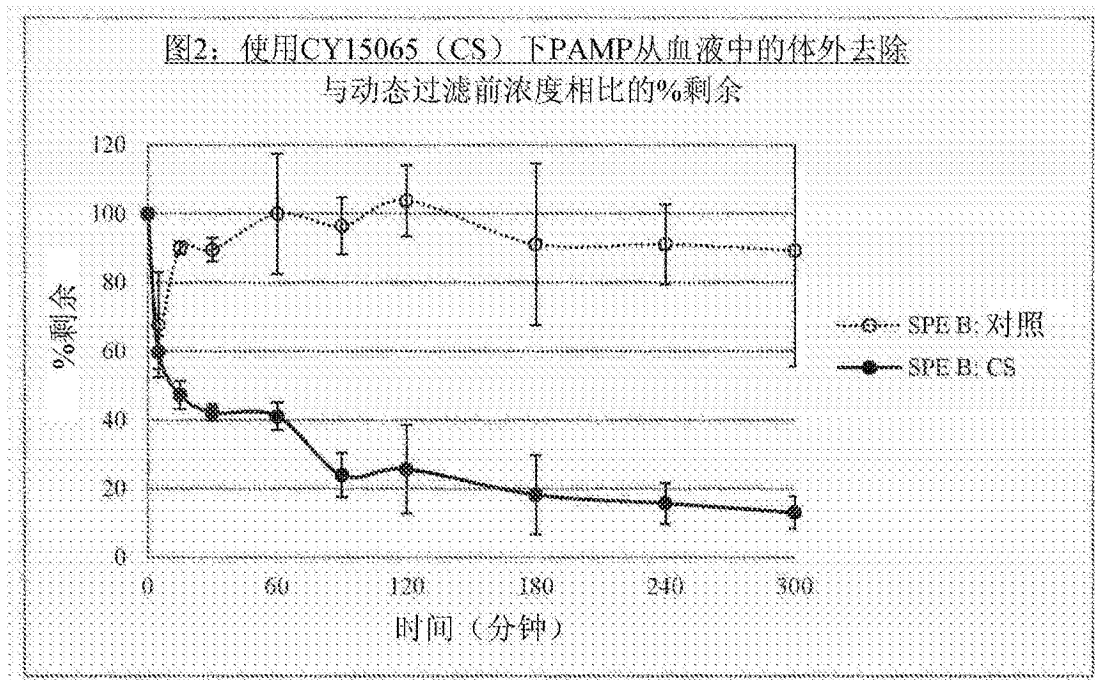


图2

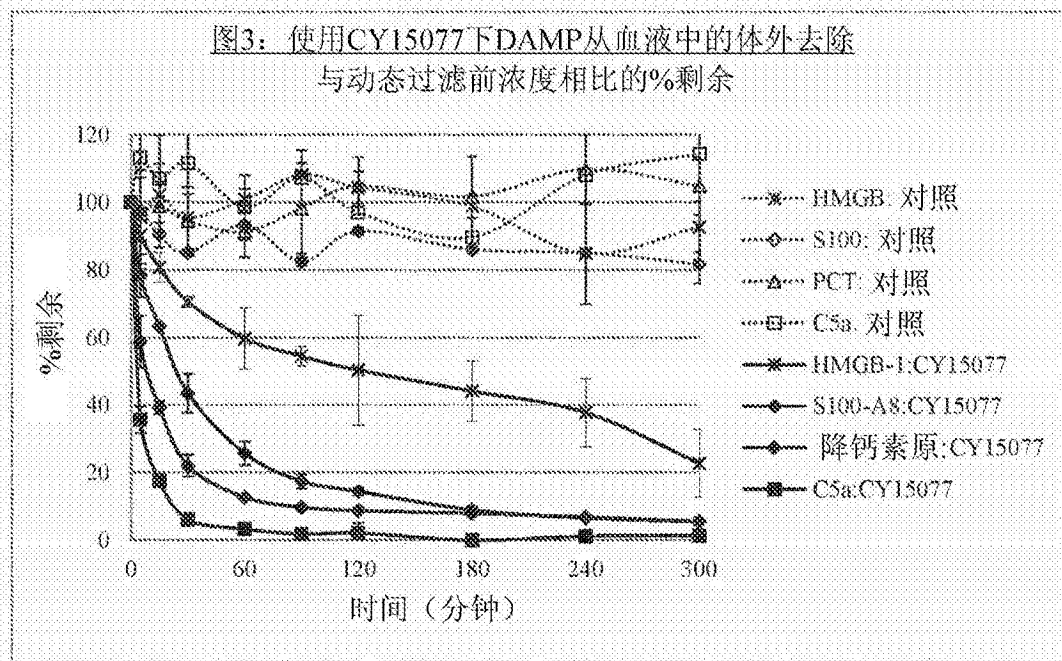


图3

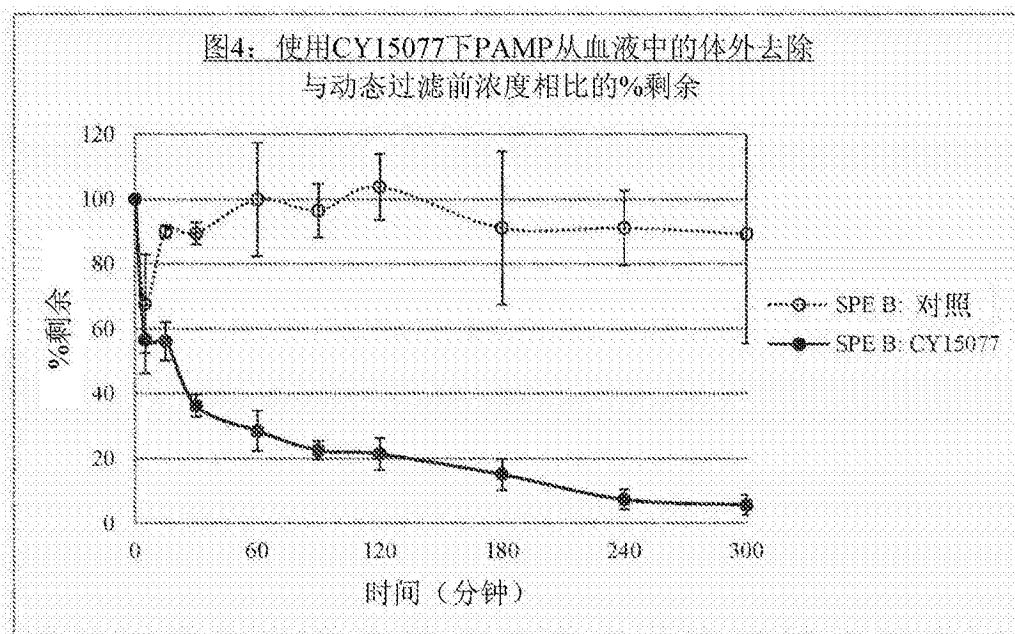


图4