ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113497** (13) **C2**

(51) МПК
C07B 63/04 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2013 00360**

(22) Дата подання заявки: **22.06.2011**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.02.2017**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10075274.0, 61/344,311**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **22.06.2010, 28.06.2010**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.03.2013, Бюл.№ 6**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.02.2017, Бюл.№ 3**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/EP2011/003182, 22.06.2011**

(72) Винахідник(и):
Дітц Ульріх (DE)

(73) Власник(и):
Дітц Ульріх,
Regerstraβe 1, 65193 Wiesbaden, Germany (DE)

(74) Представник:
Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and aminoacids / Mura P. et al. // International journal of pharmaceutics. - 2003. - Vol. 260. - № 2. - P. 293-302.
Effects of l-arginine on aggregates of fatty-acid/potassium soap in aqueous media / Ayako Hirai et al. // Colloid and polymer science. - 2006. - Vol. 284. - № 5. - P. 1435-1636.
Effect of arginine as couterion on surfactant properties of fatty acid salts / Masako Koyama // Journal of dispersion science and technology. - 2005. - Vol. 26. - P. 785-789.
Deacidification of sulfur olive oil / Selma Turkay et al. // Journal of the american oil chemists society. - 1991. - Vol. 68. - № 2. - P. 83-86.
Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes / Giovanni Bucolo et al. // Clinical chemistry. - 1973. - Vol. 19. - № 5. - P. 476-482.

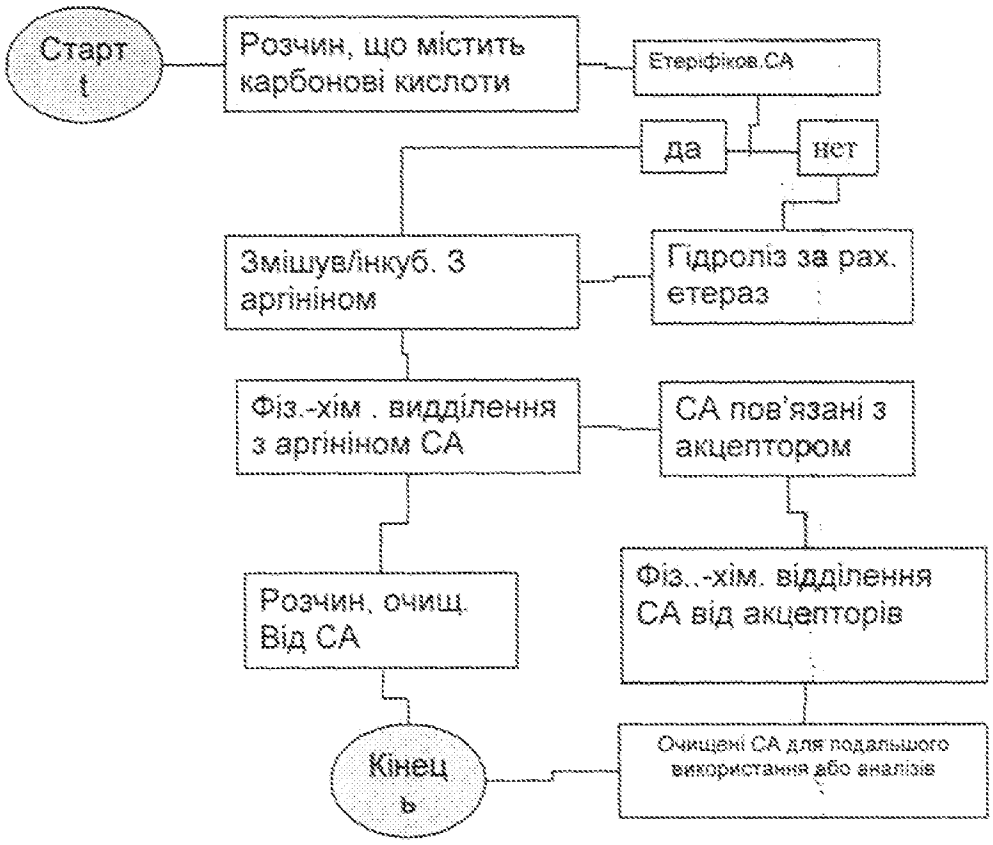
UA 113497 C2

(54) СПОСІБ СОЛЮБІЛІЗАЦІЇ І ВИДІЛЕННЯ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ СОЛЮБІЛІЗУЮЧИХ СПОЛУК

(57) Реферат:

Винахід стосується способу солюбілізації і видалення карбонових кислот, особливо жирних кислот, з олій, жирів, водних емульсій, водних середовищ та органічних розчинів, де солюбілізуюча сполука містить щонайменше одну амідиногрупу і/або одну гуанідиногрупу.

Фіг. 1


Старт
t
Розчин, що містить карбонові кислоти
Етеріфіков.СА
да
нет
Змішув/інкуб. З аргініном
Гідроліз за рах. етераз
Фіз.-хім . видділення з аргініном СА
СА пов'язані з акцептором
Розчин, очищ. Від СА
Фіз.,-хім. відділення СА від акцепторів
Кінец
ь
Очищені СА для подальшого використання або аналізів

А. Відомий рівень техніки

Запропонований винахід відноситься до солюбілізуючих сполук, до пристрою і до способу солюбілізації і видалення карбонових кислот, і особливо жирних кислот, з олій, жирів, водних емульсій, водних або органічних розчинів. Пристрої, що використовуються в способі винаходу, можна використовувати для виділення карбонових кислот з олій, жирів, водних емульсій, ліпофільних середовищ, водних середовищ або органічних розчинів, відповідно, тим самим, змінюючи умови їх реакцій. Одне із застосувань являє собою пристрій для видалення жирних кислот з крові нужденного в цьому суб'єкта. Вказаний пристрій можна використовувати далі для аналітичних, відповідно діагностичних, цілей, для визначення концентрацій жирних кислот в корпоральних рідинах суб'єктів, в їжі або у фармацевтичних препаратах. Крім того, вказаний спосіб можна застосовувати для видалення залишків карбонових кислот у промислових розчинах, наприклад, що утворюються в харчовій або нафтопереробній промисловості. Взагалі жирні кислоти являють собою високо ліпофільні молекули, які погано розчиняються у водних розчинах. Тому тільки невеликі концентрації жирних кислот можна солюбілізувати у водних розчинах, хоча всі молекули жирних кислот, що перевищують таку концентрацію, присутні у формі міцел, утворюють емульсії за рахунок фазового розділення, або виявляються адсорбованими на стінках контейнера і/або на інших ліпофільних або амфіфільних молекулах, таких як білки в розчині.

При концентрації, що перевищує критичну концентрацію міцел (ККМ) етерифікованих і неетеріфіцірованих карбонових кислот, концентрація вільних жирних кислот у водному середовищі залишається незмінною. Жирні кислоти мають тенденцію утворювати емульсії у водних середовищах. У присутності білків або клітинних структур жирні кислоти можуть ними адсорбуватися або адсорбуватися на них. Солюбілізація таких іммобілізованих жирних кислот залежить, головним чином, від критичної концентрації міцел (ККМ) жирних кислот в навколишньому водному середовищі. Емульгатори і детергенти здатні підвищити ККМ гідрофобних речовин, і таким чином сприяти відділенню іммобілізованих ліпофільних молекул.

Такі емульгатори і детергенти можуть перетворити емульсії в міні-, мікро-або наноемульсії. Таким чином, площа контакту солюбілізованих жирних кислот з водною фазою збільшується. Це забезпечує кращу здатність до виділення і екстрагіруванню солюбілізованих жирних кислот. Це також підвищує реакційну здатність у відношенні інших молекул. Емульсії етерифікованих і неетеріфіцірованих жирних кислот з водним середовищем можна повністю виділити тільки за допомогою органічного розчинника. Без допомоги мембрани цього можна досягти тільки шляхом перенесення жирних кислот в органічну фазу, змішуючи з органічним розчинником. Екстрагування можливо також за рахунок адсорбції на акцептор.

У присутності адсорбуючих молекул, таких як білки, виділення жирних кислот в емульсії або суспензії за рахунок розділення фаз або екстрагування часто є неповним. Крім того, ефективність такого способу обмежена, і зазвичай він не пристосований для он-лайн (безперервного) процесу.

При фільтруванні таких емульсій водну фракцію можна відфільтрувати майже повністю. Однак, також гідрофільні молекули, особливо великі білки, утримуються і виділяються разом з органічною фазою. Поділ молекул можна здійснити, використовуючи хроматографічні способи. Такі способи, однак, займають багато часу і обмежені по продуктивності.

Іншим способом виділення карбонових кислот з водних або органічних середовищ є дистиляція. Проте, такий спосіб вимагає великих енергетичних витрат і може викликати ізомеризацію карбонових кислот або денатурірування органічних компонентів всередині середовища.

Наступним способом є омилення. Додані солі часто буває важко видалити з органіки також як з водних розчинів під час подальшої обробки. Таким чином, існує необхідність у способі безперервного і селективного екстрагування жирних кислот з емульсії водних або органічних розчинів.

Метою цього винаходу є створення простого, швидкого і біосумісного способу виділення жирних кислот з водних емульсій чи органічних середовищ.

Несподівано було виявлено, що цієї мети можна досягти, додаючи солюбілізуючу сполуку до водних емульсій чи до водних середовищ, таких як кров, ліпофільні середовища або органічні середовища, що містять карбонові кислоти або суміші карбонових кислот з іншими органофільними молекулами. Солюбілізуючу сполуку запропонованого винаходу, що має певні в описі характеристики, здатні солюбілізувати карбонові кислоти і перетворити емульговані карбонові кислоти в макро- або наноемульсії, що дозволяє здійснити виділення за допомогою способів поділу, таких як діаліз, фільтрування та електрофорез. Вказану задачу вирішують, слідуючи технічним вказівкам незалежних пунктів формули запропонованого винаходу.

Подальші корисні втілення запропонованого винаходу випливають з залежних пунктів формули винаходу, опису та прикладів.

Жирні кислоти

Зазвичай жирні кислоти складаються з карбоксильної кінцевої групи і довгого аліфатичного ланцюжка. В залежності від присутності подвійних зв'язків їх підрозділяють на насичені чи ненасичені жирні кислоти. В літературі існують різні визначення жирних кислот. В одному з визначень зазначено, що карбонові кислоти, що містять 4 атоми вуглецю або більше, розглядають як жирні кислоти. Проте природні жирні кислоти містять щонайменше 8 атомів вуглецю. У цих атомів вуглецю щонайменше одна нітрогрупа може заміщати атом (атоми) водню, і перетворювати їх на нітро-жирні кислоти. Також нітро-жирні кислоти можуть мати інші заступники, такі як перераховані вище.

Прикладами нерозгалужених насичених жирних кислот є октанова кислота (каприлова кислота), деканова кислота (капринова кислота), додеканова кислота (лауринова кислота), тетрадеканова кислота (міристинова кислота), гексадеканова кислота (пальмітинова кислота), гептадеканова кислота (маргаринова кислота), октадеканова кислота (стеаринова кислота), ейкозанова кислота (арахідінова кислота), докозанова кислота (бегенова кислота) і тетракозанова кислота (лігноцеринова кислота).

У відповідності з цим винаходом кращою підгрупою, що підлягає виділенню насичених жирних кислот є міристинова кислота, пальмітинова кислота і стеаринова кислота.

Прикладами моноолефінових жирних кислот є цис-9-тетрадеценова кислота (мірістолеінова кислота), цис-9-гексадеценова кислота (пальмітолеінова кислота), цис-6-гексадеценова кислота (сальпенова кислота), цис-6-октадеценова кислота (петроселинова кислота), цис-9-октадеценова кислота (олеїнова кислота), цис-11-октадеценова кислота (вакценова кислота), 12-гідрокси-9-цис-октадеценова кислота (ріцінолеінова кислота), цис-9-ейкозенова кислота (гадолеінова кислота), цис-11-ейкозенова кислота (гондоєва кислота), цис-13-докозенова кислота (ерукова кислота), цис-15-тетракозенова кислота (нервонова кислота), t9-октадеценова кислота (елаідінова кислота), t11-октадеценова кислота (t-вакценова кислота) і t3-гексадеценова кислота. У відповідності з цим винаходом кращою підгрупою, що підлягає виділенню ненасичених жирних кислот є транс-ізомери t9-октадеценової кислоти, t11-октадеценової кислоти, і t3-гексадеценової кислоти.

Прикладами поліолефінових жирних кислот є 9,12-октадекадієнова кислота (лінолеінова кислота), 6,9,12-октадекатрієнова кислота (γ-лінолеінова кислота), 8,11,14-ейкозатрієнова кислота (дігомі-γ-лінолеінова кислота), 5,8,11,14-ейкозатрієнова кислота (арахідонова кислота), 7,10,13,16-докозатетраєнова кислота, 4,7,10,13,16-докозапентаєнова кислота, 9,12,15-октадекатрієнова кислота (α-ліноленова кислота), 6,9,12,15-октадекатетраєнова кислота (стеарідонова кислота), 8,11,14,17-ейкозатетраєнова кислота, 5,8,11,14,17-ейкозапентаєнова кислота (EPA), 7,10,13,16,19-докозапентаєнова кислота (DPA), 4,7,10,13,16,19-докозагексаєнова кислота (DHA), 5,8,11-ейкозатрієнова кислота (медова кислота), 9c, 11t, 13t-елеостеарінова кислота, 8t, 10t, 12c-календова кислота, 9c, 11t, 13c-катальпова кислота, 4,7,9,11,13,16,19-докозагептадеканова кислота (стеллагептаєнова кислота), таксолева кислота, піноленова кислота і сціадонова кислота.

У відповідності з цим винаходом кращою підгрупою, що підлягає виділенню ненасичених жирних кислот є транс-ізомери ліноленової кислоти, γ-ліноленової кислоти, EPA і DPA.

Прикладами ацетиленових жирних кислот є 6-октадецинова кислота (винна кислота), t11-октадецен-9-інова кислота (санталбова або хіменова кислота),9-октадецинова кислота (стеаролова кислота), 6-октадецен-9-інова кислота (6,9-октадеценінова кислота), t10-гептадецен-8-інова кислота (піровиноградна кислота), 9-октадецен-12-інова кислота (крепенова кислота), t7,t11-октадекадіен-9-інова кислота (хеістерінова кислота), t8,t10-октадекадіен-12-інова кислота, 5,8,11,14-ейкозатетраінова кислота (ETYA).

Слід зазначити, що відповідно до цього винаходу також і основи, відповідно і солі, вищевказаних жирних кислот повинні ставитися до групи під загальною назвою жирні кислоти або вільні жирні кислоти. Прикладами придатних органічних і неорганічних основ для утворення солей є основи, отримані з іонів металів, наприклад, алюмінію, іонів лужних металів, таких як натрій або калій, іонів лужноземельних металів, таких як кальцій або магній, або іонів солей аміну або гідроксидів лужних або лужноземельних металів, - карбонатів або-бікарбонатів.

Приклади включають водний гідроксид натрію, гідроксид літію, карбонат калію, аміак та бікарбонат натрію, солі амонію, первинні, вторинні і третинні аміни, такі як, наприклад, нижчі алкіламіни, такі як метиламін, трет-бутиламін, прокаїн, етаноламін, арілалкіламіни, такі як дібензіламін і N,N-дібензілетілендіамін, нижчі алкілпіперідіни, такі як N-етілпіперідін, циклоалкіламіни, такі як циклогексиламін або дициклогексиламін, морфолін, глюкамін, N-метил-і

N,N-діметилглюкамін, 1-адамантіламін, бензатіен, або солі, отримані з амінокислот, таких як лізин, орнітин, або аміди органічних нейтральних або кислотних амінокислот або тому подібне.

Наступні карбонові кислоти є переважними прикладами жирних кислот: октанова кислота (каприлова кислота), деканова кислота (капрінова кислота), додеканова кислота (лаурілової кислоти),тетрадеканова кислота (міристинова кислота), гексадеканова кислота (пальмітинова кислота), гептадеканова кислота (маргаринова кислота), октадеканова кислота (стеаринова кислота), ейкозанова кислота (арахідінова кислота), докозанова кислота (бегенова кислота), тетракозанова кислота (лігноцеринова кислота), цис-9-тетрадеценова кислота (мірістолеінова кислота), цис-9-гексадеценова кислота (мірістолеінова кислота) цис-6-октадеценова кислота (петроселінова кислота), цис-9-октадеценова кислота (олеїнова кислота), цис-11-октадеценова кислота (вакценова кислота), цис-9-ейкозенова кислота (гадолеінова кислота), цис-11-ейкозенова кислота (гондоєва кислота), цис-13-докозенова кислота (ерукова кислота), цис-15-тетракозенова кислота (ацетерукова кислота), t9-октадеценова кислота (елаідінова кислота), t11-октадеценова кислота (t-вакценова кислота), t3-гексадеценова кислота, 9,12-октадекадієнова кислота (ліноленова кислота), 6,9,12-октадекатрієнова кислота (γ-ліноленова кислота), 8,11,14-ейкозатрієнова кислота (дігомі-у-ліноленова кислота), 5,8,11,14-ейкозатетраєнова кислота (арахідонова кислота), 7,10,13,16-докозатетраєнова кислота, 4,7,10,13,16-докозапентаєнова кислота, 9,12,15-октадекатрієнова кислота (α-ліноленова кислота), 6,9,12,15-октадекатетраєнова кислота (стеарідонова кислота), 8,11,14,17-ейкозатетраєнова кислота, 5,8,11,14,17-ейкозапентаєнова кислота (EPA), 7,10,13,16,19-докозапентаєнова кислота (DPA), 4,7,10,13,16,19-докозагексаєнова кислота (DHA), 5,8,11-ейкозатрієнова кислота (медова кислота), 9c, 11t, 13t-елеостеарінова кислота, 8t, 10t, 12c-календова кислота, 9c, 11t, 13c-катальпова кислота, 4,7,9,11,13,16,19-докозагептадеканова кислота (стеллагептаєнова кислота), таксолеінова кислота, піноленова кислота, сціадонова кислота, 6-октадеценова кислота (винна кислота), t11-октадецен-9-інова кислота (санталбова або ксіменінова кислота), 9-октадецноєва кислота (стеаролова кислота), 6-октадецен-9-інова кислота (6,9-октадеценіноева кислота), t10-гептадецен-8-інова кислота (піровиноградна кислота), 9-октадецен-12-інова кислота (крепенінова кислота), t7,t11-октадекадіен-9-інова кислота (хеістерова кислота), t8,t10-октадекадіен-12-інова кислота, 5,8,11,14-ейкозатетраіноева кислота (ETYA), елеоостеарінова кислота, календова кислота, катальпова кислота, стеллагептаєнова кислота, таксолеінова кислота, ретинова кислота, ізопальмітінова кислота, пристанова кислота, фітанова кислота, 11,12-метиленоктадеканова кислота, 9,10-метиленгексадеканова кислота, коронарова кислота, (R, S)-ліпоєва кислота, (S)-ліпоєва кислота, (R)-ліпоєва кислота, 6,8-біс(метилсульфаніл) октанова кислота, 4,6-біс(метилсульфаніл)гексанова кислота, 2,4-біс(метилсульфаніл)бутанова кислота, 1,2-дітіоланкарбонова кислота, (R, S)-6,8-дітіаноктанова кислота, (R)-6,8-дітіаноктанова кислота, (S)-6,8-дітіаноктанова кислота, цереброновa кислота, гідроксіацетерукова кислота, ріцінолеінова кислота, лескверолова кислота, брассілова кислота і тапсієва кислота.

Жирні кислоти в крові

У ссавців жирні кислоти служать фізіологічно важливими енергетичними речовинами і відіграють ключову роль в енергетичному метаболізмі. Крім того, вони є важливими субстратами для синтезу мембранних фосфоліпідів і біологічно активних агентів, таких як ейкозаноїди і лейкотрієни. Організм ссавців в значній мірі залежить від жирних кислот, як постачальників хімічно акумульованої енергії, будівельних блоків клітинних мембран і для передачі сигналів. Основним джерелом жирних кислот є харчові ліпіди, переварені в шлунково-кишковому тракті завдяки каталітичній дії гідролітичних ферментів підшлункової залози.

Частина жирних кислот виробляється печінкою, що запасає вуглеводи в якості субстрату. Однак великий відсоток жирних кислот зберігається в жирових клітинах (адипоцитах), що включають адіпозну тканину у формі тріацілгліцеріна.

Концентрація етерифікованих і неетерофіцірованних жирних кислот у крові залежить від декількох факторів, таких як засвоєння їжі або виділення з адіпозної тканини. Жирні кислоти можуть бути пов'язані з іншими молекулами або приєднані до інших молекул, таким як тригліцериди чи фосфоліпіди, або до невеликого відсотку жирних кислот, що залишилися непов'язаними. У будь-якому випадку жирні кислоти нерозчинні у воді і повинні бути пов'язані з розчинним у воді компонентом для транспорту в організмі. Транспорт жирних кислот в організмі здійснюється за рахунок лімфатичної та судинної систем. В основному існують дві транспортні форми: жирні кислоти можуть переноситися як триацилгліцерини, які являють собою основний компонент циркулюючих ліпобілків, таких як хіломікрони і ліпобілкі дуже низької щільності, або як неетерифіцировані жирні кислоти, які зв'язані з білками плазми, зокрема з альбуміном

плазми. Вільні жирні кислоти, які ні з чим не пов'язані, мають дуже низьку розчинність, і присутні тільки в дуже низьких концентраціях.

Склад, розподіл і концентрації жирних кислот у крові людини можуть сильно відрізнятися, і складаються з суми різних фракцій плазми: ефіри холестерину, фосфоліпіди і триацилгліцерини, також як пов'язані з альбуміном жирні кислоти. Насичені жирні кислоти в крові людини представлені в основному миристиновою кислотою (14:0), пальмітиновою кислотою (16:0) та стеариновою кислотою (18:0).

Основний тип мононенасичених жирних кислот належить до групи, що складається з олеїнової кислоти (18:1) і пальмітолеїнової кислоти (16:1). Поліненасичені омега-3 жирні кислоти включають ліноленову кислоту (18:3), ейкозапентаєнову кислоту (20:5), докозапентаєнову кислоту (22:5) і докозагексаєнову кислоту (22:6).

Поліненасичені омега-6 жирні кислоти включають в основному ліноленову кислоту (18:2), ейкозадієнову кислоту (20:2), дігомогаммаліноленову кислоту (20:3), арахідонову кислоту (20:4), адренову кислоту (22:4) і докозапентаєнову кислоту (22:5). Концентрації інших жирних кислот зазвичай дуже низькі в цільній крові, але можуть мінятися залежно від генетики, харчування і способу життя.

Концентрації жирних кислот у крові підвищені у страждаючих ожирінням пацієнтів, і вносять внесок у діабет 2 типу, гепатичний стеатоз і деякі серцево-судинні порушення, такі як атеросклероз.

Була з'ясована патогенетична роль жирних кислот у розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним таких захворювань, як церебральні, міокардіальні, ниркові, еректильні дисфункції. Без претензій на повноту, далі будуть досліджені деякі аспекти. Було виявлено, що підвищення вмісту жирних кислот відповідає за збільшення утворення реакційно здатних кисневих радикалів, що викликає ендотеліальну дисфункцію, яку можна послабити, використовуючи антиоксидант.

(Pleiner et al., FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C.J Clin Endocrinol Metab 2002, 87, 2913-7). Зазначений ефект посилюється за рахунок транс-жирних кислот, які, як припускають, володіють додатковими шкідливими ефектами (Lopez Garcia et al., Consumption of trans-fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. J Nutr 2005, 135, 562-566; Mozaffarian et al., Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. Eur J Clin Nutr 2009, 63 Suppl 2, S5-21). Їх звинувачують в підвищенні кров'яного тиску, і було виявлено, що вони є патогенетичним чинником виникнення артеріальної гіпертонії (Zheng et al., Plasma fatty acid composition and 6-year incidence of hypertension in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol 1999, 150, 492-500). Було виявлено, що транс-жирні кислоти підвищують ризик інфаркту міокарда та несподіваної зупинки серця (Ascherio et al., Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. Circulation 1994, 89, 94-101; Baylin et al., High 18:2 Trans-fatty acids in adipose tissue are associated with increased risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. J Nutr 2003, 133, 1186-1191). Поряд з постійним збільшенням концентрації жирних кислот у крові, вони відповідальні за резистентність до інсуліну і розвиток цукрового діабету (Krachler et al., Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008, 18, 503-510; Lionetti et al., From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009, 19, 146-152; Yu et al., Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. J Biol Chem 2002, 277, 50230-50236). В даний час вважають, що підвищений оборот жирних кислот, як результат хронічного переїдання, є найбільш важливим патологічним механізмом у розвитку більшості звичайних захворювань у промислових країнах (Bays, "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis. Am J Med 2009, 122, S26-37). Медичного лікування для ефективного зниження надмірної ваги не існує (Aronne et al., When prevention fails: obesity treatment strategies. Am J Med 2009, 122, S24-32). Однак, можна знайти повних людей, яким вдалося знизити масу тіла, і таким чином значно зменшити можливість захворювань, що викликаються жирними кислотами (Lien et al., The STEDMAN project: biophysical, biochemical and metabolic effects of a behavioral weight loss intervention during weight loss, maintenance, and regain. Omics 2009, 13, 21-35; Schenk et al., Improved insulin sensitivity after weight loss and exercise training is mediated by a reduction in plasma fatty acids mobilizatioN,Not enhanced oxidative capacity. J Physiol 2009, 587, 4949-4961). Тому бажано створити пристрій для ефективного зниження повної кількості жирних кислот і переважно кислот з підвищеною патогенічністю.

Було виявлено, що хірургічне видалення підшкірної адіпозної тканини є неефективним щодо зменшення концентрації або кількісного вмісту циркулюючих жирних кислот. Видалення фракції

ліпопротеїнів з високою концентрацією холестерину шляхом безпосередньої адсорбції з крові можна здійснити, використовуючи адсорбцію або фільтрацію зазначених частинок.

Такі процедури для он-лайн очищення крові називають LDL аферезом. Хоча вони створені для зниження вмісту LDL холестерину, вони також адсорбують тригліцериди. Однак, кількість тригліцеридів, що екстрагуються недостатньо для зниження вмісту жирних кислот в організмі. Вміст жирних кислот в крові є низьким в голодному стані в спокої. Однак спостерігається значне підвищення під час ліполізу (див. далі). Через нерозчинність у водному середовищі транспорт неетерифікованих жирних кислот здійснюється білками і клітинними структурами (Spector et al., Utilization of long-chain free fatty acids by human platelets. J Clin Invest 1970, 49, 1489-1496). Основним транспортним білком крові є альбумін. Було документально встановлено наявність щонайменше 10 специфічних сайтів зв'язування жирних кислот. Однак здатність зв'язування може різко зрости за рахунок утворення міцелярних структур з жирними кислотами в умовах надлишку жирних кислот або інших ліпідів (Schubiger et al., Mixed micelles: a new problem-free solution for omega-^{123}I-heptadecanoic acid in comparison. Nuklearmedizin 1984, 23, 27-28). При молярності альбуміну близько 600 мкмоль/л буде спостерігатися зв'язувальна здатність щонайменше 0,006 моль/л для жирних кислот, що відповідає приблизно 0,0035 кг/л (Berk and Stump, Mechanisms of cellular uptake of long chain free fatty acids. Mol Cell Biochem 1999, 192, 17-31).

Крім того, жирні кислоти переносяться в етерифікованій формі, як моно-, ди- або триацилгліцерини. Концентрація в сироватці в голодному стані значно змінюється. Однак загальновизнані нормальні значення повинні бути нижче 150 мг/дл (1,7 моль/л). Після прийому їжі або під час тренування концентрація може зрости в кілька разів і навіть може перевищити 1000 мг/дл (11,3 ммоль/л).

Існують лише мізерні повідомлення, в яких досліджують відмінності у вмісті ліпідів в різних сайтах всередині циркуляції. У зазначених дослідженнях було виявлено, що значно вищі значення для жирних кислот і тригліцеридів існують в центральній венозній системі (Vena cava) в порівнянні з іншими вивченими сайтами.

(Wiese et al., Lipid composition of the vascular system during infancy, childhood, and young adulthood, J. Lipid Res. 1967, 8, 312-320; Zauner et al., Pulmonary arterial-venous differences in lipids and lipid metabolites. Respiration 1985, 47, 214-219). Відсутні повідомлення про зміни вмісту ліпідів в центральній венозній системі під час тренувань і при індукованому ліполізі.

В даний час було виявлено, що під час фізичних тренувань вміст ліпідів різко зростає в центральних абдомінальних венах, демонструючи різницю, що збільшується в вмісті ліпідів в центральному і периферичному сайтах доступів, як розкрито далі. Таким чином, зменшення вмісту жирних кислот у крові з використанням розкритих в описі способів і пристроїв і солюбілізуючих сполук можна використовувати для лікування зазначених вище захворювань, пов'язаних з підвищеним рівнем вмісту жирних кислот у крові або в організмі.

Таким чином даний винахід відноситься до лікування та профілактики захворювань, викликаних жирними кислотами, таких як діабет 2 типу, печінковий стеатоз, серцево-судинні захворювання, такі як артеріальна гіпертонія, інфаркт міокарда, удар, несподівана смерть від інфаркту, атеросклероз, захворювання, пов'язані з атеросклерозом, такі як церебральна, міокардіальна, ниркова і еректильна дисфункції, також як до зниження ваги і до зниження вмісту холестерину і також до профілактики резистентності до інсуліну і профілактиці розвитку цукрового діабету, за рахунок використання розкритих у винаході солюбілізуючих сполук для видалення жирних кислот з крові.

Ліполіз

Плазмові жирні кислоти являють собою важливий енергетичний субстрат. Доступність жирних кислот визначають переважно по їх мобілізації зі сховищ тріацілгліцеріна в адіпозній тканині в процесі ліполізу. У людини ліполіз адіпозної тканини регулюється низкою гормональних, паракрінних і/або автокрінних сигналів. Основні гормональні сигнали можуть бути представлені катехоламінами, інсуліном, гормоном росту, натрійуретичними пептидами, тироксином та деякими адіпоцітокінами (Stich and Berlan, Phisiological regulation of NEFA availability: lypolysis pathway. Proc Nutr Soc 2004, 63, 369-374). Абсолютно рівні і відносна важливість і внесок зазначених сигналів змінюються в різних фізіологічних ситуаціях, причому харчування і фізичні вправи є основними фізіологічними змінними, які впливають на систему гормональних сигналів. Сімейство ферментів, званих ліпазами, з різними функціями відповідає за руйнування тригліцеридів, що знаходяться всередині жирових клітин для зберігання енергії. Вуглеводні і жирні кислоти являють собою основні енергоресурси для м'язових скорочень. Під час вправ ліполіз вивільняє 7,1 + / - 1,2 макромол × хв (-1) × кг (-1) ваги тіла, що призводить до виділення жирних кислот порядку 4200 мкмоль на годину у людини вагою 100 кг, що

еквівалентно 0,15 кг жирних кислот (Coggan et al., Fat metabolism during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. Metabolism 2000, 49, 122-128). Однак стимуляція ліполізу фармакологічним втручанням і/або локальними фізичними заходами може далі підвищити ліполітичну здатність. Ліполіз підвищується аж до триразового за рахунок систематичного застосування природних рецепторних агоністів або лікарських засобів (Riis et al., Elevated regional lypolysis in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87, 4747-4753; Barbe et al., In situ assessment of the role of the beta 1-, beta 2- і beta 3-adrenoceptors in the control of lypolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. Br J Pharmacol 1996, 117, 907-913). Агоністи адренорецепторів, що демонструють стимулювання ліполізу: адреналін, норадреналін, ізопреналін, ефедрин, ізопротеріол, салбутамол, теофілін, фенотерол або ціпреналін, та ін.

Ліполітичні ефекти були також описані для фізичних змін жирової тканини. Дослідники виявили, що ультразвук володіє розріджуючим ефектом відносно адіпозної тканини, що призводить до зменшення вмісту жирової тканини, якщо це здійснюється за час голодування (Faga et al., Ultra sound-assisted lypolysis of the omentum in dwarf pigs. Aesthetic Plast Surg 2002, 26, 193-196; Miwa et al., Effect of Ultra sound application on fat mobilization. Pathophysiology 2002, 9, 13).

Хоча для всіх вищевикладених вимірювань посилення ліполізу було документовано, вимірюваний вплив на концентрації неетерифікованих жирних кислот було маленьким. У пілотному дослідженні було виявлено, що після стимуляції ліполізу вміст жирних кислот істотно підвищується, якщо його вимірюють, використовуючи спосіб запропонованого винаходу для солюбілізації жирних кислот.

Крім того, було виявлено, що вміст жирних кислот набагато вище в абдомінальній венозній системі, ніж в периферичній циркуляції. Цей факт виявився несподіваним, оскільки він не спостерігався в дослідженнях на тваринах, при вимірюванні зразків крові з різних ділянок, взятих одночасно.

Тому стимуляція ліполізу під час здійснення очищення крові від жирних кислот за способом запропонованого винаходу і використання центральної абдомінальної вени в якості сайту доступу є кращим варіантом запропонованого винаходу.

Частину, що екстрагується можна збільшити якщо вміст етерифікованих і неетерифікованих жирних кислот, що транспортуються в крові можна підвищити, здійснюючи зазначений спосіб. Несподівано виявилося, що завдання можна вирішити, посилюючи ліполіз способом заявленого винаходу.

Сольватація і адгезія жирних кислот у водному середовищі

Розчинність карбонових кислот у воді мінімальна, якщо довжина вуглеводного ланцюжка перевищує 4 атома вуглецю і у відсутності гідроксильних (-OH) груп, карбоксильних (-COOH) груп або інших полярних або заряджених груп і/або при введенні алкільних заступників або інших ліпофільних груп.

Розчинність можна підвищити, використовуючи детергенти, які проникають в міцели жирних кислот, знижуючи тим самим їх стабільність, зменшуючи їх розміри і збільшуючи число вільних молекул жирних кислот у водному середовищі. Як вільні жирні кислоти, так і міцели мають тенденцію зв'язуватися з ліпотропними структурами. Серед них можна вказати вуглець, метали, кераміку, природні та синтетичні полімери. Крім того, органічні структури містять ліпофільні ділянки, причому деякі з них, сконструйовані спеціально для того, щоб зв'язувати жирні кислоти, які утворюють мембранні або ліпідні транспортні білки. Просторові сайти зв'язування представлені головним чином гідрофобними амінокислотами.

У крові ліпіди електростатично пов'язані зі спеціалізованими транспортними білками. Жирні кислоти головним чином, переносяться альбуміном. Зв'язування жирних кислот з молекулами альбуміну засновано також на силах електростатичної взаємодії, які локалізовані в гідрофобних кишенях. Енергія зв'язування таких кишень змінюється, однак pKa для всіх з них істотно вище, ніж CMC жирних кислот. Тому жирні кислоти залишаються в навколишньому середовищі навіть після повного видалення вільних жирних кислот. Було виявлено, що відділення жирних кислот від альбуміну є майже повним, якщо використовують органічні розчинники для їх вивільнення, через їх краще розчинення в органічних розчинниках. Однак, такі розчинники змінюють структуру білків, роблячи їх непридатними для подальшого процесу або використання в живому організмі. Для використання альбуміну для медичних або інших цілей необхідно зменшити вміст в них жирних кислот, не змінюючи при цьому структури і функціональності альбуміну. Вказану задачу можна вирішити шляхом активування частинок вуглецю, які мають більш високу здатність до зв'язування з жирними кислотами, ніж з альбуміном. Однак зазначений процес потребує додаткової стадії очищення альбуміну. Тому аж до теперішнього часу не існувало способу, який дозволив би швидко звільнити і солюбілізувати всі молекули, що містяться в

молекулах альбуміну жирні кислоти у водному середовищі, який не змінює ультраструктуру та функції молекул альбуміну. Карбонові кислоти також переносяться в бульбашках фосфоліпідів. Електростатичні взаємодії між вуглеводневим ланцюжком карбонових кислот і ланцюжком фосфоліпідів утримують карбонові кислоти від дифузії у навколишнє водне середовище. З необхідними поправками це застосовно також до інших органічних розчинів, біомаси або органічних стічних вод. В органічних розчинах, призначених для подальшої модифікації, очищення або використання, де бажано не використовувати органічний розчинник, бажаний альтернативний біосумісний спосіб. До цих пір такий спосіб відсутній. Несподівано виявилося, що цієї мети можна досягти, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку, як розкрито в описі, що включає щонайменше один амідінофрагмент і/або щонайменше один гуанідинофрагмент, і особливо солюбілізуючі сполуки загальної формули (I), (II) і (III) і найбільш переважно аргінін і його похідні.

Карбонові кислоти, що підлягають видаленню зазвичай містяться у водному середовищі або у водних розчинах, таких як кров або плазма крові, або у водних емульсіях, таких як молоко, або в органічному середовищі, таких як паливо, газ, біо-дизельне паливо, газолін, бензин і тому подібні, або в оліях, таких як рослинні масла, такі як льняна олія, горіхова олія, оліфа, олія енотери, олія соняшнику, олія насіння соняшнику, соєва олія, рапсова олія, оливкова олія, оливкова олія першого віджиму, пальмова олія, олія пальмових кісточок, арахісова олія, бавовняна олія, кокосова олія, кукурудзяна олія, олія виноградних кісточок, олія фундука, рисова олія, сафлорова олія, кунжутна олія, також як тваринні масла, такі як риб'ячий жир, або що містяться в жирах, таких як вершкова олія, олеомаргарін або маргарин. У разі, якщо карбонові кислоти знаходяться у воді, водному середовищі, водній емульсії або у водній суспензії, щонайменше одну солюбілізуючу сполуку можна безпосередньо додати до водного середовища, емульсії або суспензії, або принаймні одну солюбілізуючу сполуку можна розчинити у воді, і отриманий водний розчин можна додати до водного середовища, емульсії або суспензії, що містить карбонові кислоти. Після такого додавання відбувається утворення наноемульсії і/або мікроемульсій.

У разі, якщо карбонові кислоти знаходяться в органічному середовищі або ліпофільному органічному середовищі, солюбілізуючу сполуку розчиняють у воді, і отриманий розчин солюбілізуючої сполуки у воді додають до органічного середовища. Утворюється двофазна суміш, і карбонові кислоти переходять у водну фазу. Вважають, що утворюється комплекс чи агрегат однієї молекули карбонової кислоти з однією молекулою солюбілізуючої сполуки або їх димер або тример, що робить карбонову кислоту розчинною у воді.

Таким чином, переважно, перемішувати або струшувати двофазні суміші, що складаються з органічного і водного шару, для забезпечення інтенсивного перемішування зазначених двох шарів. Карбонові кислоти, що містяться у водній фазі, можна видалити, використовуючи фазовий поділ. При бажанні, спосіб екстрагування можна повторити. У разі, якщо карбонові кислоти знаходяться в маслі або жирі, солюбілізуючі сполуки розчиняють у воді і одержаний розчин солюбілізуючої сполуки у воді додають до масла або жиру. При бажанні, органічний розчинник можна додавати в олію або жир для зменшення в'язкості масла або жиру, щоб краще можна було перемішувати олію або жир.

У разі, якщо карбонові кислоти знаходяться в маслі або жирі, солюбілізуючу сполуку розчиняють у воді і одержаний розчин солюбілізуючої сполуки у воді додають до масла або жиру. При бажанні, органічний розчинник можна додавати в олію або жир для зменшення в'язкості масла або жиру, щоб забезпечити краще перемішування масла або жиру. Суміш масла або жиру і водного розчину солюбілізуючої сполуки перемішують. Карбонові кислоти переходять у водну фазу, і водну фазу можна видалити, використовуючи декантування або фазовий поділ. При бажанні процес екстрагування можна повторювати кілька разів.

Таким чином, даний винахід також відноситься до водної мікроемульсії та/або водної наноемульсії, що містить щонайменше одну солюбілізуючу сполуку і щонайменше одну карбонову кислоту в мікроемульгованій або в наноемульгованій формі. Якщо солюбілізуючу сполуку використовують в надлишку порядку 1,2-2,8, переважно 1,5-2,5, і більш переважно в надлишку 1,7-2,3 молярних еквівалентів, виявляється можливим видалити більш ніж 90 % карбонових кислот за одну стадію екстрагування. Якщо стадію екстрагування повторюють двічі, можна видалити аж до 99 % карбонових кислот.

Карбонові кислоти, які можна видалити являють собою карбонові кислоти, що містять більше ніж 5 атомів вуглецю, більш переважно більш ніж 7 атомів вуглецю, і особливо переважно більш ніж 9 атомів вуглецю. Переважно, щоб зазначені карбонові кислоти представляли собою жирні кислоти, як розкрито в описі, хоча способом запропонованого винаходу можна також видаляти інші ліпофільні сполуки, що містять карбоксильну групу або

групу карбонової кислоти, такі як лікарські засоби або токсини. Однією з карбонових кислот, яка однозначно виключена з цього винаходу, є напроксен. Крім того, метою даного винаходу не є створення способів і сполук або пристроїв для солюбілізації лікарських препаратів з метою одержання галенових композицій. Особливо переважні видалення і солюбілізація нафтенових кислот з олій, бензину, газу та палива. З карбонових кислот найбільш переважні такі карбонові кислоти, які містять подвійні і/або потрійні зв'язки, такі як ненасичені і поліненасичені жирні кислоти. Ще більш кращі фізіологічні карбонові кислоти, і особливо такі фізіологічні карбонові кислоти, які знаходяться в організмах людей.

Для промислових цілей ненасичені жирні кислоти переважно видаляють і солюбілізіують з вихідних матеріалів, таких як масла і жири, тоді як для медичних цілей зазначені насичені жирні кислоти переважно видаляють з крові пацієнта. Крім того, кращі такі карбонові кислоти, які зустрічаються в оліях та жирах вищевказаних джерел, особливо тварин, таких як риби, в кукурудзі, оливках, зерні, сільсько-господарських продуктах, рисі, сої і тому подібних. У разі, якщо карбонові кислоти, які необхідно видалити з органічних середовищ, таких як жири, віск, масла, паливо, бензин і тому подібні, що знаходяться в етерифікованій формі (тобто пов'язані в ефірах), стадію омилення можна здійснити до здійснення стадії видалення та солюбілізації запропонованого винаходу. Таке омилення переважно здійснюють у суміші розчинників, що складається з води і щонайменше другого розчинника, що змішується з водою. Іншими переважними карбоновими кислотами є перфторкарбонові кислоти, такі як перфторпропіонова кислота, перфтороктанова кислота (PFOA), перфтордеканова кислота, перфтордодеканова кислота, перфторгексадеканова кислота, також як інші перфторкарбонові кислоти і профірінова кислота. Запропонований винахід також відноситься до солюбілізації, відповідно до видалення, ароматичних карбонових кислот, що належать до вищевказаних цільових груп, таких як бензойна кислота, 4-амінобензойна кислота, антранілова кислота, бензилова кислота, корична кислота, саліцилова кислота, фенилуксусна кислота, 4-метоксіфенілуксусна кислота, галлієва кислота, фталева кислота, терефталева кислота, абієтинова кислота, біцінхонінова кислота, хінна кислота, хорізмова кислота, клавуланова кислота, фузарова кислота, фузідова кислота, сечова кислота, гіпурова кислота, іботенова кислота, індол-3-оцтова кислота, мигдальна кислота, стіфнінова кислота, уснінова кислота, абсцизова кислота, тропова кислота, бензохінонтетракарбонова кислота, босвелева кислота, кофеїнова кислота, кармінова кислота, хенодеоксіхолева кислота, кумаринова кислота, кромогліцієва кислота, цинарин, меклофенамова кислота, 2,4-дихлорфеноксиуксусна кислота, домоєва кислота, піпемідинова кислота, ферулова кислота, 5-гідроксіферулова кислота, ізофталева кислота, мефенамова кислота, метахлорпероксібензойна кислота, пероксібензойна кислота, протокатехова кислота, налідіксова кислота, сінапова кислота, сукрононова кислота.

Особливо переважні видалення і солюбілізація з крові карбонових кислот, які призводять до різних захворювань, що викликається і/або пов'язаним з підвищеним і/або небезпечним рівнем таких карбонових кислот, і особливо жирних кислот. Карбонові кислоти є, переважно, ліпофільними і, переважно, мають коефіцієнт поділу н-октанол - вода (також відомий як log KOW або коефіцієнт поділу октанол-вода) >2,0, переважно >3,0, і більш переважно >4,0. (Наприклад: log KOW оцтової кислоти дорівнює 0,17, масляної кислоти дорівнює 0,79, октанової кислоти дорівнює 3,05 і деканової кислоти дорівнює 4,09). Переважно також, щоб карбонові кислоти, що підлягають видаленню, мали значення pKs >4,85, переважно >4,87 (наприклад: оцтова кислота має pKs 4,76, масляна кислота 4,82, пентанова кислота 4,84 і октанова кислота 4,89).

Таким чином в запропонованому винаході запропонований спосіб виділення карбонових кислот, які зовсім не розчиняються у воді або погано розчиняються у воді, і які можна солюбілізувати у воді за допомогою розкритих у винаході солюбілізуючих з'єднань, переважно, у формі нано- або мікроемульсій. Після переходу в водну фазу, жирні кислоти можна видалити різними розкритими в описі способами.

Таким чином, даний винахід відноситься до використання солюбілізуючих сполук для солюбілізації карбонових кислот у водних або органічних середовищах, де зазначена солюбілізуюча сполука містить щонайменше одну амідіногрупу і/або щонайменше одну гуанідиногрупу, і де зазначена сполука має коефіцієнт поділу н-октанол - вода KOW <6,30.

Термін "солюбілізація карбонових кислот у водному або органічному середовищі" слід розуміти таким чином: карбонові кислоти, шо підлягають солюбілізації містяться в органічному середовищі, таких як масла або паливо або у водному середовищі, таких як кров або молоко, і солюбілізовані за рахунок використання сполуки, що солюбілізує у водній фазі.

Таким чином, можна стверджувати, що даний винахід відноситься до використання солюбілізуючих сполук для солюбілізації карбонових кислот з водного або органічного

середовища у водну фазу, де зазначена солюбілізуюча сполука містить щонайменше одну амідіногрупу і/або щонайменше одну гуанідиногрупу і де зазначена сполука має коефіцієнт поділу н-октанол - вода Kow <6,30.

Крім того, даний винахід відноситься до використання солюбілізуючих сполук для солюбілізації ліпофільних карбонових кислот у водному середовищі, де вказані солюбілізуючі сполуки містять щонайменше одну амідіногрупу і/або щонайменше одну гуанідиногрупу і де зазначені сполуки мають коефіцієнт поділу н-октанол - вода Kow <6,30.

У тому випадку, якщо карбонові кислоти містяться у водній фазі, такій як кров, тільки дуже маленькі кількості вільних карбонових кислот присутні в крові, так як зазначені карбонові кислоти, і особливо жирні кислоти, погано розчиняються у воді. Велика частина карбонових кислот, що підлягають видаленню з крові, пов'язана з іншими сполуками, такими як альбумін, і вже не є вільними карбоновими кислотами. Однак існує рівновага між дуже невеликою кількістю вільних карбонових кислот у крові і тим або іншим способом пов'язаних або депонованих карбонових кислот, які розглядають як більше не вільні кислоти. Якщо тепер, використовуючи спосіб запропонованого винаходу, здійснити утворення комплексів карбонових кислот з солюбілізуючою сполукою, зазначені вільні карбонові кислоти порушать рівновагу і пов'язані з альбуміном карбонові кислоти надійдуть у кров, причому потім їх знову можна видалити, використовуючи спосіб запропонованого винаходу, так що в підсумку можна видалити майже всі карбонові кислоти, що містилися в крові у вільній або у зв'язаній формі. Для такого безперервного процесу видалення з крові карбонових кислот, і особливо жирних кислот, найбільш підходить спосіб діалізу.

Солюбілізуючі сполуки, розкриті в даному описі, включають щонайменше одну амідіногрупу або щонайменше одну гуанідиногрупу, або щонайменше одну амідіногрупу і щонайменше одну гуанідиногрупу.

Якщо амідіногрупа є незаміщеною, її можна представити наступною формулою H2N-C (NH) -. Але існує можливість того, що всі три атоми водню замінені заступниками R, R' і R", що представлено наступною загальною формулою (R) (R') NC (NR") -. Переважно, щоб два з трьох атомів водню були замінені на заступники, що представлено наступною загальною формулою: (R') NH-C (NR") - або (R) (R') NC (NH) -.

Переважні амідіногрупи, що містять щонайменше один водень. Якщо гуанідиногрупа є незаміщеною, її можна представити наступною формулою: H2N-C (NH)-NH-. Але можливо також, що всі чотири атома водню замінені заступниками R, R', R" і R"', як представлено наступною формулою (R) (R') NC (NR")-N (R" ") -.

Переважно, щоб три з чотирьох атомів водню були замінені заступниками, як представлено наступними формулами: (R') NH-C (NR")-N (R" ") - або (R) (R') NC (NH)-N (R"") - або (R) (R') NC (NR")-NH-. Таким чином, переважні гуанідиногрупи з щонайменше одним атомом водню і, переважно, з двома атомами водню.

Солюбілізуюча сполука включає або містить щонайменше одну амідіногрупу і/або щонайменше одну гуанідиногрупу, причому переважні гуанідиногрупи. Крім того, солюбілізуюча сполука включає або містить переважно не більше ніж 15 атомів вуглецю, більш переважно не більше ніж 14, більш переважно не більше ніж 13, більш переважно не більше ніж 12, більш переважно не більше ніж 11, більш переважно не більше ніж 10, більш переважно не більше ніж 9, і більш переважно не більше ніж 8 атомів вуглецю і найбільш переважно, щоб солюбілізуюча сполука була похідною аргініну. У разі полімерних або олігомерних солюбілізуючих сполук переважно, щоб на амідінофрагмент або на гуанідинофрагмент доводилося не більше ніж 10 атомів вуглецю, і більш переважно, щоб присутні не більше ніж 8 атомів вуглецю. Крім того солюбілізуюча сполука є гідрофільною, і може переважно містити один або більше з таких заступників:

$-NH_2$, -OH, $-PO_3H_2$, $-PO_3H^-$, $-PO_3^{2-}$, $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, -COOH, $-COO^-$, $-CO-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NH-CO-NH_2$, $-N(CH_3)_3^+$, $-N(C_2H_5)_3^+$, $-N(C_3H_7)_3^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(C_2H_5)_2^+$, $-NH(C_3H_7)_2^+$, $-NHCH_3$) - NHC_2H_5, $-NHC_3H_7$, $-NH_2CH_3^+$, $-NH_2C_2H_5^+$, $-NH_2C_3H_7^+$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-SO_2NH_2$, -CO-COOH, -O-CO-NH_2, -C(NH)-NH_2, -NH-C(NH)-NH_2, -NH-CS-NH_2, -NH-COOH.

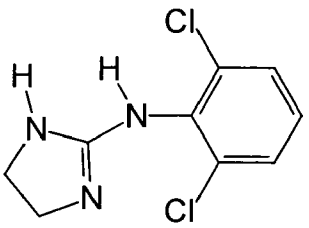
Переважні також солюбілізуючі сполуки, які являють собою похідні аргініну або які являють собою дипептид або трипептиди, або поліпептиди, що містять амінокислоту аргінін або похідне аргініну.

Можливо також, що амідіногрупа або гуанідиногрупа являють собою частину гетероциклічної системи, такої як у імідазолі, гістидині, клотіанідині або 4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іламіно) масляній кислоті.

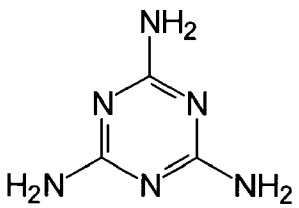
Солюбілізуючі сполуки представляють собою гідрофілен, і характеризуються коефіцієнтом розподілу н-октанол - вода (також відомим як KOW або коефіцієнт розподілу октанол-вода)

порядку KOW <6,30 (log KOW <0,80), переважно KOW <1,80 (log KOW <0,26), більш переважно KOW <0,63 (log KOW <-0,20) і найбільш переважно KOW <0,40 (log KOW <-0,40).

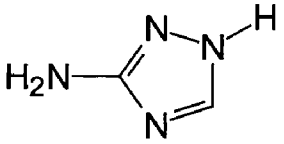
Переважними солюбілізуючими сполуками є: L-2-аміно-3-гуанідинопропіонова кислота, L-аргінін, L-NIL, H-гомоарг-OH, гістидин, Nω-нітро-L-аргінін, N-ω-гідрокси-L-нораргінін, метиловий ефір D-аргініну, Nω-монометил-L-аргінін, NG NG-діметиларгінін, D-(+)-октопін, аргініноянтарна кислота, вільна основа L-канаваліну, креатин, гуанідиноцтова кислота, 3-гуанідинопропіонова кислота, 4-гуанідиномасляна кислота, 4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іламіно)масляна кислота, (S) - (-)-2-гуанідиноглутарова кислота, 6-гуанідиногексанова кислота, гуанідино, сульфгуанідин, агматінсульфат, 4-гуанідинобензойна кислота, 1,3-ді-о-толілгуанідин, клотіанідін, L-орнітин, N-гуанілмочевіна, циметидин, 1-(о-толіл) бігуанід, хлоргексидин, 1,1-диметилбігуанід, прогуаніл, полігексанід, по-лі-L-аргінін (70000-150000 мв), діміназен, меланін, 4-(4,6-діамін-2,2-диметил-2H-[1,3,5] триазин-1-іл, імідазол, метил-дазол, Tyr-Arg (кіотрофін), Arg-Gln, Gly-Arg, Arg-Phe, Arg-Glu, Lys-Arg ацетат, His-Arg, Arg-Gly-Asp (RGD), Arg-Phe-Ala, Thr-Lys-Pro-Arg (Tuftsin), Gly-Gly-Tyr-Arg, Gly-His, аргатробан, L-NMMA (L-NG-монометиларгінін), L-NAME (L-нітро-аргінін-метилестер), цитрат L-гідроксіаргініну, діметиларгінін (ADMA), D-гомоаргінін, нораргінін, L-канавалін (2-аміно-4-(гуанідинооксі) масляна кислота), 4-гуанідинофенілаланін, 3-гуанідинофенілаланін, O-α-гіппуріл-L-аргінінова кислота, H-Arg-AMC (L-аргінін-7-аміди-4-метилкумарін), L-TAME (P-тозіл-L-аргінінметилефір), діфенілацетіл-D-Arg-4-гідроксібензіламід, агматін (аргамін; 1-аміно-4-гуанідинобутансульфат), L-аргінінетілестер, L-аргінінметилефір, гуанідин, гуанідинацетат, гуанідинкарбонат, гуанідиннітрат, гуанідинтіоціанат, гуанілмочевина, фосфат гуанілмочевини, дінітрамід гуанілмочевини, 2-гуанідиноацетальдегиддиетилацеталь, діціандіамід, 2-гуанідинобензімідазол, S-((2-гуанідину-4-триазол)метил) ізотіомочевина, гуанідинобутилальдегід, 4-гуанідинобензойна кислота, леонурин (4-гуанідину-н-бутилсірингат), амбазон ([4-(2-(діамінометиліден) гідразиніл) феніл]імінотіомочевина), амілорид(3,5-діамін-N-карбамімідоіл-6-хлорпіразін-2-карбамід), аміногуанідин, амітрол(3-аміно-1,2,4-триазол), нітрогуанідин, аргініносукцінат, бареттін ((2S, 5Z)-цикло-[(6-бром-8-ентріптофан) аргінін]), лізин, хлоргексидин (1,1'-гексаметиленбіс[5-(4-хлорфеніл)-бігуанід]), циметидин (2-ціан-1-метил-3-[2-(5-метилімідазол-4-ілметилсульфаніл)етил] гуанідин, клонідин (2-[(2,6-дихлорфеніл)іміно]імідазолідін), клотианідін((E)-1-(2-хлор-1,3-тіазол-5-ілметил)-3-метил-2-нітрогуанідин), 2,4-диамінопірідін, N,N'-ді-о-толілгуанідин, гуанетідін, кератін, кератінін, кіоторфін (L-тірозіл-L-аргінін), лугдунам, (N-(4-ціанофеніл)-N-(2,3-метилендиоксибензил)гуанідиноцтова кислота, метформин(1,1-диметилбігуанід), октопін, (Na-(1-карбоксиетиларгінін), полігексанід (полігексаметиленбігуанід (PHMB)), прогуанил (1-(4-хлорфеніл)-5-ізопропілбігуанид), сульфагуанідин (4-аміно-N-(діамінометилен)бензолсульфонамід), тетразен (4-амідіно-1-(нітрозаміноамідіно)-1-тетразена), L-аргінін-4-метоксинафтиламід, L-аргінін-β-нафтиламід, L-аргінін-гідроксамат, L-аргінін-р-нітроанілід, N-α-бензоїл-DL-аргінін, Nω-нітро-L-аргінін, робенідін, (1,3-біс[(4-хлорбензиліден)аміно]гуанідин, 1-(2,2-диетоксиетил)гуанідин, нітрат 1-(P-толіл)гуанідиннітрат.



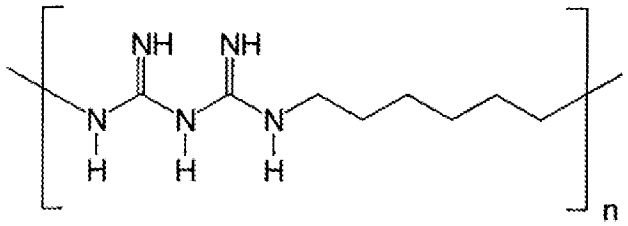
хлонідін



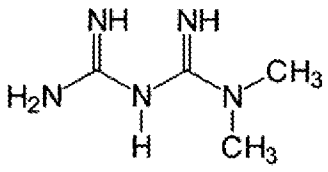
меламін



амітрол



полігексанід



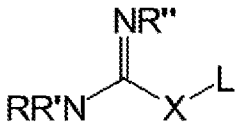
1,1-діметилбігуанід

Запропонований винахід можна ефективно використовувати в широкому інтервалі відносин концентрацій солюбілізуючої сполуки і жирних кислот, що підлягають солюбілізації. Часто вміст жирної кислоти в розчині точно невідомо. Тому виявляється необхідним визначити кількість солюбілізуючої сполуки, яку необхідно додати. Солюбілізацію карбонових кислот запропонованого винаходу, і особливо жирних кислот, можна забезпечити, якщо молярне відношення солюбілізуючої сполуки до жирних кислот (вільним і зв'язаним) знаходиться в інтервалі значень від 1:1000 до 1000:1.

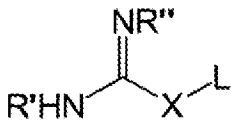
Переважний інтервал від 1:100 до 100:1. Більш кращий інтервал від 1:10 до 10:1. Іншим кращим інтервалом є інтервал від 1:2 до 2:1. Найбільш переважно відношення в інтервалі від 1:1 до 2:1. Переважно використовувати солюбілізуючу сполуку в молярному надлишку 3 %, або 5 %, або 7 %, або 8 %, або 10 %, або 12 %, або 15 %, або 20 %, або 25 %, або 30 %, або 5 %, або 40 %, або 45 %, або 50 %, або 55 %, або 60 %, або 70 %, або 80 %, або 90 %, або 100 %, або 120 %, або 140 %, або 160 %, або 80 %, або 200 %. Крім того, бажано, щоб молярне відношення жирних кислот до солюбілізуючої сполуки становило від 1:1 до 1:200. Більш переважно молярне відношення жирних кислот до солюбілізуючої сполуки в інтервалі від 1:1 до 1:100, більш переважно від 1:1 до 1:50, ще більш переважно 1:1 до 1:30, ще більш переважно від 1:1 до 1:25, ще більш переважно від 1:1 до 1:20, ще більш переважно від 1:1 до 1:15, ще більш переважно від 1:1 до 1:10, ще більш переважно від 1:1 до 1:9, ще більш переважно від 1:1 до 1:8, ще більш переважно від 1:1 до 1:7, ще більш переважно від 1:1 до 1:6, ще більш переважно від 1:1 до 1:5, ще більш переважно від 1:1 до 1:4, ще більш переважно від 1:1 до 1:3, ще більш переважно від 1:1 до 1:2, ще більше переважно від 1:1 до 1:1.8, ще більш переважно від 1:1 до 1:1,6, ще більш переважно від 1:1 до 1:1,5, ще більш переважно від 1:1 до 1:1, 4, також переважно відношення від 1:1 до 1:1,3, також переважно відношення від 1:1 до 1:1,2, також переважно відношення від 1:1 до 1:1,1, також переважно відношення від 1:1 до 1:1,05, також переважно відношення від 1:1,2 до 1:2,8, також переважно відношення від 1:1,4 до 1:2,6, також переважно відношення від 1:1,6 до 1:2,4, також переважно відношення від 1:1,8 до 1:2,2, більш переважно відношення від 1:1,9 до 1:2,1 і найбільш переважно молярне відношення жирних кислот до солюбілізуючої сполуки в інтервалі від 1,0:2,0. Зазначені молярні відносини є кращими для солюбілізуючих сполук з однією амідіногрупою або однією гуанідиногрупою. Якщо солюбілізуюча сполука містить дві амідіногрупи або дві гуанідиногрупи або одну амідіногрупу і одну гуанідиногрупу, використовують переважно тільки половину кількості солюбілізуючої сполуки Так, в такому випадку молярне відношення жирних кислот до солюбілізуючої сполуки становить від 1:0,5 до 1:25, переважно від 1:0,6 до 1:1,4, також переважно від 1:0,7 до 1:1,3, також переважно від 1:0,8 до 1:1,2, також переважно від 1:0, 9 до 1:1,1, більш переважно від 1:0,95 до 1:1,05 і найбільш переважно молярне відношення жирних кислот до солюбілізуючої сполуки в інтервалі значень 1,0:1,0.

Солюбілізацію переважно здійснюють при значеннях pH>7,0 і більш переважно в інтервалі значень pH від 7,0 до 9,0. Проте залежно від середовища, з якого необхідно видалити карбонові кислоти, можна використовувати значення pH аж до 14, причому переважно використовувати значення pH в інтервалі між 7,0 і 8,0, якщо карбонові кислоти необхідно видалити з крові. Однак якщо не вдається досягти повної солюбілізації, можна додати більш ефективну солюбілізуючу сполуку, або можна підвищити значення pH, або можна виділити водний шар і повторити процес екстрагування, або використовувати комбінацію зазначених трьох можливостей.

Деякі з солюбілізуючих сполук запропонованого винаходу можна представити наступною загальною формулою (I) і формулою (II):



формула (I)



формула (II)

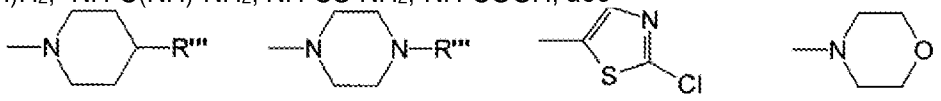
де

R', R'', R''' і R'''' кожен незалежно один від одного являє собою -H, -OH, -CH=CH2, -CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH3> -C2H4-CH=CH2, -CH3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)3, -C5H11, -CH(CH3)-C3H7> -CH2-CH(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-CH(CH3)2, -C(CH3)2-C2H5, -CH2-C(CH3)3, -CH(C2H5)2, -C2H4-CH(CH3)2, -C6H13, -C7H15, цикло-C3H5, цикло-C4H7, цикло-C5H9, цикло-C6H11, -PO3H2, -PO3H'', -PO32'', -NO2, -C≡CH, — C=C—CH_3, — CH_2-C=CH, — C_2H_4—C=CH, —CH_2—C=C—CH_3,

або R' і R" разом утворюють залишок $-CH_2-CH_2-$, $-CO-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH=CH-$, $-CO-CH=CH-$, $-CH=CH-CO-$, $-CO-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CO-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-$

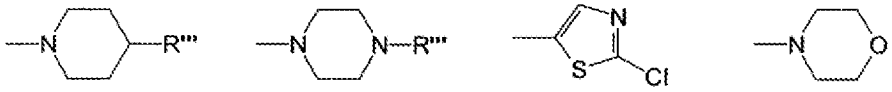
X являє собою -NH-, -NR""-, -O-, -S- або $-CH_2-$ або заміщений атом вуглецю; і

L являє собою гідрофільний заступник, вибраний з групи, що включає або складається з $-NH_2$, -OH, $-PO_3H_2$, $-PO_3H^-$, $-PO_3^{2-}$, $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, -COOH, $-COO^-$, $-CO-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NH-CO-NH_2$) $-N(CH_3)_3^+$, $-N(C_2H_5)_3^+$, $-N(C_3H_7)_3^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(C_2H_5)_2^+$, $-NH(C_3H_7)_2^+$, $-NHCH_3$) $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NH_2CH_3^+$, $-NH_2C_2H_5^+$, $-NH_2C_3H_7^+$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-SO_2NH_2$, -CO-COOH, $-O-CO-NH_2$, $-C(NH)H_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $NH-CS-NH_2$,-NH-COOH, або



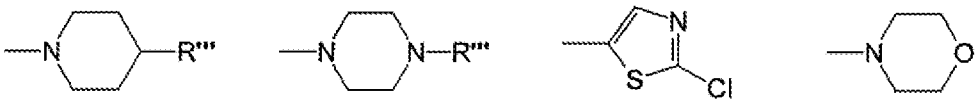
або

L являє собою C_1 до C_8 нерозгажену або розгалужену і насичений або ненасичений углецевий ланцюжок містить щонайменше один заступник, вибраний з групи, що включає або складається з $-NH_2$, -OH, $-PO_3H_2$, $-PO_3H^-$, $-PO_3^{2-}$, $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, -COOH, $-COO^-$, $-CO-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NH-CO-NH_2$) $-N(CH_3)_3^+$, $-N(C_2H_5)_3^+$, $-N(C_3H_7)_3^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(C_2H_5)_2^+$, $-NH(C_3H_7)_2^+$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NH_2CH_3^+$, $-NH_2C_2H_5^+$, $-NH_2C_3H_7^+$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-SO_2NH_2$, -CO-COOH, $-O-CO-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-CS-NH_2$, -NH-COOH, або

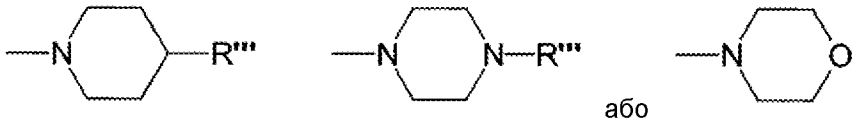


або

L являє собою бензольне кільце і, переважно, паразаміщене бензольне кільце, з щонайменше одним заступником, обраним із групи, що включає або складається з $-NH_2$, -OH, $-PO_3H_2$, $-PO3H^-$, $-PO_3^{2-}$, $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, -COOH, $-COO^-$, $-CO-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NH-CO-NH_2$, $-N(CH_3)_3^+$, $-N(C_2H_5)_3^+$, $-N(C_3H_7)_3^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(C_2H_5)_2^+$, $-NH(C_3H_7)_2^+$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NH_2CH_3^+$, $-NH_2C_2H_5^+$, $-NH_2C_3H_7^+$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-SO_2NH_2$, -CO-COOH, $-O-CO-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-CS-NH_2$, -NH-COOH, або



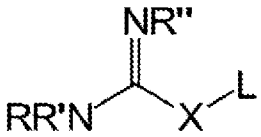
Однак такі сполуки не є кращими і їх можна виключити з розглянутої заявки, де X являє собою -O- або -S- і L являє собою $-NH_2$, -OH, $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, $-NH_3^+$, $-NH-CO-NH_2$, $-N(CH_3)_3^+$, $-N(C_2H_5)_3^+$, $-N(C_3H_7)_3^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(C_2H_5)_2^+$, $-NH(C_3H_7)_2^+$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$, $-NH_2CH_3^+$, $-NH_2C_2H_5^+$, $-NH_2C_3H_7^+$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-SO_2NH_2$, -CO-COOH, $-O-CO-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-CS-NH_2$, -NH-COOH,



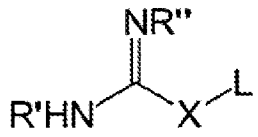
або

Також виключаються з'єднання, в яких X являє собою -NH- або -NR""- і L являє собою $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, $-NH-CO-NH_2$, -CO-COOH, $-O-CO-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-CS-NH_2$ або -NH-COOH.

Зазначений залишок L може бути далі заміщений заступниками, визначеними як R1-R13. Зазначений залишок L складається переважно з 1-10 атомів вуглецю, більш переважно з 1-6 атомів вуглецю і найбільш переважно з 2-4 атомів вуглецю. Атоми вуглецю будь-яких заступників, таких як-COOH, присутніх на зазначеному залишку L, включені в вищевказане число атомів вуглецю. Таким чином, зазначений залишок L містить нерозгалужений ланцюжок атомів вуглецю або фенільне кільце, яке може бути заміщено одним або більше з насичених або ненасичених і нерозгалужених або розгалужених алкільних заступників та/або заступників, визначених як R1-R13. Переважно, щоб вуглецевий ланцюжок L був в інтервалі C1-C7, більш переважно в інтервалі C1-C6 і найбільш переважно в інтервалі C1-C5. Сполуки загальної формули (I) або (II), які можна використовувати для солюбілізації жирних кислот у водному середовищі, або в воді представлені наступними формулами (I) або (II):



формула (I)



формула (II)

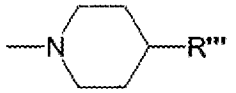
де

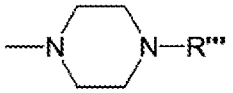
R, R'', R''' і R'''' незалежно один від одного являють собою -H, -OH, -CH=CH$_2$, -CH$_2$-CH=CH$_2$, -C(CH$_3$)=CH$_2$, -CH=CH-CH$_3$, -C$_2$H$_4$-CH=CH$_2$, -CH$_3$, -C$_2$H$_5$I-C$_3$H$_7$, -CH(CH$_3$)$_2$, -C$_4$H$_9$, -CH$_2$-CH(CH$_3$)$_2$, -OH(OH$_3$)-O$_2$H$_5$, -C(CH$_3$)$_3$, -C$_5$H$_{11}$, -CH(CH$_3$)-C$_3$H$_7$, -CH$_2$-CH(CH$_3$)-C$_2$H$_5$, -CH(CH$_3$)-CH(CH$_3$)$_2$, -C(CH$_3$)$_2$-C$_2$H$_5$, -CH$_2$-C(CH$_3$)$_3$, -CH(C$_2$H$_5$)$_2$, -C$_2$H$_4$-CH(CH$_3$)$_2$, -C$_6$H$_{13}$, -C$_7$H$_{15}$, цикло-C$_3$H$_5$, цикло-C$_4$H$_7$, цикло-C$_5$H$_9$, цикло-C$_6$H$_{11}$, -PO$_3$H$_2$, -PO$_3$H$^-$, -PO$_3^{2-}$, -NO$_2$, -C≡CH, -C≡C-CH$_3$, -CH$_2$-C≡CH, -C$_2$H$_4$-C≡CH, -CH$_2$-C≡C-CH$_3$,

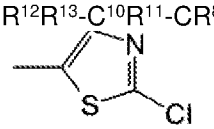
або R' і R'' разом утворюють зазначений залишок -CH$_2$-CH$_2$-, -CH=CH- або -CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-

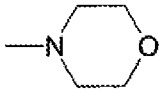
X являє собою -NH-, -NR''''-, -O-, -S- або -CH$_2$- або заміщений атом вуглецю; і

L являє собою -CR^{1}R^{2}R^3, -CR^{4}R^5-CR^{1}R^{2}R^3, -CR^{6}R^7-CR^{4}R^5-CR^{1}R^{2}R^3, -CR^{8}R^9-CR^{6}R^7-CR^{4}R^5-CR^{1}R^{2}R^3, -CR^{10}R^{11}-CR^{8}R^9-CR^{6}R^7-CR^{4}R^5-CR^{1}R^{2}R^3, -CR^{12}R^{13}-C^{10}R^{11}-CR^{8}R^9-CR^{6}R^7 ^{4}R^5-CR^{1}R^{2}R^3;









R*, R#, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} незалежно один від одного являють собою наступні замісники:

-NH$_2$, -OH, -PO$_3$H$_2$, -PO$_3$H$^-$, -PO$_3^{2-}$, -OPO$_3$H$_2$, -OPO$_3$H$^-$, -OPO$_3^{2-}$, -COOH, -COO$^-$, -CO-NH$_2$, -NH$_3^+$, -NH-CO-NH$_2$, -N(CH$_3$)$_3^+$, -N(C$_2$H$_5$)$_3^+$, -N(C$_3$H$_7$)$_3^+$, -NH(CH$_3$)$_2^+$, -NH(C$_2$H$_5$)$_2^+$, -NH(C$_3$H$_7$)$_2^+$, -NHCH$_3$, -NHC$_2$H$_5$, -NHC$_3$H$_7$, -NH$_2$CH$_3^+$, -NH$_2$C$_2$H$_5^+$, -NH$_2$C$_3$H$_7^+$, -SO$_3$H, -SO$_3^-$, -SO$_2$NH$_2$, -CO-COOH, -O-CO-NH$_2$, -C(NH)-NH$_2$) -NH-C(NH)-NH$_2$, -NH-CS-NH$_2$, -NH-COOH, -H, -OCH$_3$, -OC$_2$H$_5$, -OC$_3$H$_7$, -O-цикло-C$_3$H$_5$, -OCH(CH$_3$)$_2$, -P(O)(OCH$_3$)$_2$, -Si(CH$_3$)$_2$(C(CH$_3$)$_3$), -OC(CH$_3$)$_3$, -OC$_4$H$_9$, -OPh, -OCH$_2$-Ph, -OCPh$_3$, -SH, -SCH$_3$, -SC$_2$H$_5$, -SC$_3$H$_7$, -S-цикло-C$_3$H$_5$, -SCH(CH$_3$)$_2$, -SC(CH$_3$)$_3$, -NO$_2$, -F, -Cl, -Br, -I, -P(O)(OC$_2$H$_5$)$_2$, -P(O)(OCH(CH$_3$)$_2$)$_2$, -C(OH)[P(O)(OH)$_2$]$_2$, -Si(C$_2$H$_5$)$_3$, -Si(CH$_3$)$_3$, -N$_3$, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH$_3$, -COC$_2$H$_5$, -COC$_3$H$_7$, -CO-цикло-C$_3$H$_5$, -COCH(CH$_3$)$_2$, -COC(CH$_3$)$_3$, -COCN, -COOCH$_3$, -COOC$_2$H$_5$, -COOC$_3$H$_7$, -COO-цикло-C$_3$H$_5$, -COOCH(CH$_3$)$_2$, -COOC(CH$_3$)$_3$, -OOC-CH$_3$, -OOC-C$_2$H$_5$, -OOC-C$_3$H$_7$, -OOC-цикло-C$_3$H$_5$, -OOC-CH(CH$_3$)$_2$, -OOC-C(CH$_3$)$_3$, -CONHCH$_3$, -CONHC$_2$H$_5$, -CONHC$_3$H$_7$, -CONH-цикло-C$_3$H$_5$, -CONH[CH(CH$_3$)$_2$], -CONH[C(CH$_3$)$_3$], -CON(CH$_3$)$_2$, -CON(C$_2$H$_5$)$_2$, -CON(C$_3$H$_7$)$_2$, -CON(цикло-C$_3$H$_5$)$_2$, -CON[CH(CH$_3$)$_2$]$_2$, -CON[C(CH$_3$)$_3$]$_2$, -NHCOCH$_3$, -NHCOC$_2$H$_5$, -NHCOC$_3$H$_7$, -NHCO-цикло-C$_3$H$_5$, -NHCO-CH(CH$_3$)$_2$) -NHCO-C(CH$_3$)$_3$, -NHCO-OCH$_3$, -NHCO-OC$_2$H$_5$, -NHCO-OC$_3$H$_7$, -NHCO-O-цикло-C$_3$H$_5$, -NHCO-OCH(CH$_3$)$_2$, -NHCO-OC(CH$_3$)$_3$, -NH-цикло-C$_3$H$_5$, -NHCH(CH$_3$)$_2$, -NHC(CH$_3$)$_3$, -N(CH$_3$)$_2$, -N(C$_2$H$_5$)$_2$, -N(C$_3$H$_7$)$_2$, -N(цикло-C$_3$H$_5$)$_2$, -N[CH(CH$_3$)$_2$]$_2$, -N[C(CH$_3$)$_3$]$_2$, -SOCH$_3$, -SOC$_2$H$_5$, -SOC$_3$H$_7$) -SO-цикло-C$_3$H$_5$, -SOCH(CH$_3$)$_2$, -SOC(CH$_3$)$_3$, -SO$_2$CH$_3$, -SO$_2$C$_2$H$_5$, -SO$_2$C$_3$H$_7$, -SO$_2$-цикло-C$_3$H$_5$, -SO$_2$CH(CH$_3$)$_2$, -SO$_2$C(CH$_3$)$_3$, -SO$_3$CH$_3$, -SO$_3$C$_2$H$_5$, -SO$_3$C$_3$H$_7$, -SO$_3$-цикло-C$_3$H$_5$, -SO$_3$CH(CH$_3$)$_2$, -SO$_3$C(CH$_3$)$_3$) -SO$_2$NH$_2$, -OCF$_3$, -OC$_2$F$_5$, -O-COOCH$_3$, -O-COOC$_2$H$_5$, -O-COOC$_3$H$_7$, -O-COO-цикло-C$_3$H$_5$, -O-COOCH(CH$_3$)$_2$, -O-COOC(CH$_3$)$_3$, -NH-CO-NHCH$_3$, -NH-CO-NHC$_2$H$_5$, -NH-CS-N(C$_3$H$_7$)$_2$, -NH-CO-NHC$_3$H$_7$, -NH-CO-N(C$_3$H$_7$)$_2$, -NH-CO-NH[CH(CH$_3$)$_2$], -NH-CO-NH[C(CH$_3$)$_3$], -NH-CO-N(CH$_3$)$_2$, -NH-CO-N(C$_2$H$_5$)$_2$, -NH-CO-NH-цикло-C$_3$H$_5$, -NH-CO-N(цикло-C$_3$H$_5$)$_2$, -NH-CO-N[CH(CH$_3$)$_2$]$_2$, -NH-CS-N(C$_2$H$_5$)$_2$, -NH-CO-N[C(CH$_3$)$_3$]$_2$, -NH-CS-NH$_2$, -NH-CS-NHCH$_3$, -NH-CS-N(CH$_3$)$_2$, -NH-CS-NHC$_2$H$_5$, -NH-CS-NHC$_3$H$_7$, -NH-CS-NH-цикло-C$_3$H$_5$, -NH-CS-NH[CH(CH$_3$)$_2$], -NH-CS-NH[C(CH$_3$)$_3$], -NH-CS-N(цикло-C$_3$H$_5$)$_2$, -NH-CS-N[CH(CH$_3$)$_2$]$_2$, -NH-CS-N[C(CH$_3$)$_3$]$_2$, -NH-C(=NH)-NH$_2$, -NH-C(=NH)-NHCH$_3$, -NH-C(=NH)-NHC$_2$H$_5$, -NH-C(=NH)-NHC$_3$H$_7$, -O-CO-NH-цикло-C$_3$H$_5$, -NH-C(=NH)-NH-цикло-C$_3$H$_5$, NH-C(=NH)-NH[CH(CH$_3$)$_2$], -O-CO-NH[CH(CH$_3$)$_2$], -NH-C(=NH)-NH[C(CH$_3$)$_3$], -NH-C(=NH)-N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=NH)-N(C$_2$H$_5$)$_2$, -NH-C(=NH)-N(C$_3$H$_7$)$_2$, -NH-C(=NH)-N(цикло-C$_3$H$_5$)$_2$, -O-CO-NHC$_3$H$_7$, -NH-C(=NH)-N[CH(CH$_3$)$_2$]$_2$, NH-C(=NH)-N[C(CH$_3$)$_3$]$_2$, -O-CO-NHCH$_3$, -O-CO-NHC$_2$H$_5$, -O-CO-NH[C(CH$_3$)$_3$], -O-CO-N(CH$_3$)$_2$, -O-CO-N(C$_2$H$_5$)$_2$, -O-CO-N(C$_3$H$_7$)$_2$, -O-CO-N(цикло-C$_3$H$_5$)$_2$, -O-CO-N[CH(CH$_3$)$_2$]$_2$, -O-CO-N[C(CH$_3$)$_3$]$_2$) -O-CO-OCH$_3$, -O-CO-OC$_2$H$_5$, -O-CO-OC$_3$H$_7$, -O-CO-O-цикло-C$_3$H$_5$, -O-CO-OCH(CH$_3$)$_2$) -O-CO-OC(CH$_3$)$_3$, -CH$_2$F, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CH$_2$Cl, -CH$_2$Br, -CH$_2$I, -CH$_2$-CH$_2$F, -CH$_2$-CHF$_2$, -CH$_2$-CF$_3$) -CH$_2$-CH$_2$Cl, -CH$_2$-CH$_2$Br, -CH$_2$-CH$_2$I, цикло-C$_3$H$_5$, цикло-C$_4$H$_7$, цикло-C$_5$H$_9$, цикло-C$_6$H$_{11}$, цикло-C$_7$H$_{13}$, цикло-C$_8$H$_{15}$, -Ph, -CH$_2$-Ph, -CPh$_3$, -CH$_3$, -C$_2$H$_5$, -C$_3$H$_7$, -CH(CH$_3$)$_2$, -C4H9, -CH$_2$-CH(CH$_3$)$_2$, -CH(CH$_3$)-C$_2$H$_5$, -C(CH$_3$)$_3$, -C$_5$H$_{11}$, -CH(CH$_3$)-C$_3$H$_7$, -CH$_2$-CH(CH$_3$)-C$_2$H$_5$, -CH(CH$_3$)-CH(CH$_3$)$_2$, -C(CH$_3$)$_2$-C$_2$H$_5$, -CH$_2$-C(CH$_3$)$_3$, -CH(C$_2$H$_5$)$_2$, -C$_2$H$_4$-CH(CH$_3$)$_2$, -C$_6$H$_{13}$, -C$_7$H$_{15}$, -C$_8$H$_{17}$, -C$_3$H$_6$-CH(CH$_3$)$_2$, -C$_2$H$_4$-CH(CH$_3$)-C$_2$H$_5$, -CH(CH$_3$)-C$_4$H$_9$, -CH$_2$-CH(CH$_3$)-C$_3$H$_7$, -CH(CH$_3$)-CH$_2$-CH(CH$_3$)$_2$, -CH(CH$_3$)-CH(CH$_3$)-

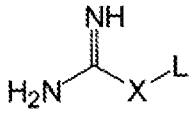
C_2H_5, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$) $-CH=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH_2$) $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$) $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$) $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C_4H_8-CH=CH_2$, $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$, $-CH=CH-C_4Hg$, $-C_3H_6-C(CH_3)=CH_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_4-CH=CH_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH=CH-C_2H_5$, $-CH=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=CH-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH=C(CH_3)-C_3H_7$, $-C(CH_3)=CH-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$, $-C[C(CH_3)_3]=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=C(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-C_2H_5$, $-CH=CH-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(C_2H_5)-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)(C_2H_5)-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-C(C_2H_5)=CH_2$, $-CH_2-C(C_3H_7)=CH_2$, $-CH_2-C(C_2H_5)=CH-CH_3$, $-CH(C_2H_5)-CH=CH-CH_3$, $-C(C_4H_9)=CH_2$, $-C(C_3H_7)=CH-CH_3$, $-C(C_2H_5)=CH-C_2H_5$, $-C(C_2H_5)=C(CH_3)_2$, $-C[CH(CH_3)(C_2H_5)]=CH_2$, $-C[CH_2-CH(CH_3)_2]=CH_2$, $-C_2H_4-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH-CH_3$,$-CH=CH-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-CH=CH-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-CH=CH_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-CH_3$, $-CH=C(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C=C-CH_3$, $-C=C-C_2H_5$, $-C_3H_6-C=CH$, $-C_2H_4-C=C-CH_3$, $-CH_2-C=C-C_2H_5$, $-C\equiv C-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C_4H_8-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-C_3H_7$, $-C\equiv C-C_4H_9$, $-C\equiv C-C(CH_3)_3$) $-CH(CH_3)-C_2H_4-C=CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C\equiv C-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(C_2H_5)-C\equiv C-CH_3$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH(C_2H_5)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)_2-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH(C_3H_7)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(C\equiv CH)_2$, $-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-CH(C\equiv CH)_2$, $-C_2H_4-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$,

$-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C\equiv C-C_2H_5$, $-C(C\equiv CH)_2-CH_3$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH(C\equiv CH)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH(C\equiv CH)-C\equiv C-CH_3$, $-CH=CH-Ph$, $-NH-CO-CH_2-COOH$, $-NH-CO-C_2H_4-COOH$, $-NH-CO-CH_2-NH_2$, $-NH-CO-C_2H_4-NH_2$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2CH(COOH)-$ $-COOH$, $-NH-C_2H_4-COOH$, $-NH-CH(COOH)-C_2H_4-COOH$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$;

де переважно щонайменше один із замісників R^*, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} вибирають з наступних заступників:

$-NH_2$, $-OH$, $-PO_3H_2$, $-PO_3H^-$, $-PO_3^{2-}$, $-OPO_3H_2$, $-OPO_3H^-$, $-OPO_3^{2-}$, $-COOH$, $-COO^-$, $-CO-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NH-CO-NH_2$, $-N(CH_3)_3^+$, $-N(C_2H_5)_3^+$, $-N(C_3H_7)_3^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(C_2H_5)_2^+$, $-NH(C_3H_7)_2^+$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NHC_3H_7$) $-NH_2CH_3^+$, $-NH_2C_2H_5^+$, $-NH_2C_3H_7^+$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$, $-SO_2NH_2$, $-CO-COOH$, $-O-CO-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$, $-NH-CS-NH_2$, $-NH-COOH$.

Переважними також є сполуки представленої далі загальної формули (III):



де залишки X і L мають зазначені в описі значення.

Переважно, щоб сполуки загальної формули (I), (II) і (III) мали коефіцієнт поділу н-октанол - вода (відомий також як KOW або коефіцієнт поділу октанол-вода) KOW <6,30 (log KOW <0,80), переважно KOW <1-80 (log KOW <0,26), більш переважно KOW <0,63 (log KOW <-0,20) і найбільш переважно KOW <0,40 (log KOW <-0,40).

Крім того, сполуки загальної формули (I), (II) і (III) мають однакове переважне число атомів вуглецю, як розкрито вище, однаковий переважний інтервал pH для реакції солюбілізації, однакове переважне молярне відношення кількості карбонової кислоти до кількості

солюбілізуючої сполуки і однакові переважні умови реакцій, як розкрито вище для солюбілізації сполук в загальному.

Коефіцієнт поділу являє собою відношення концентрацій неіонізованої сполуки між двома розчинами. Для вимірювання коефіцієнта поділу іонізованих розчинених речовин, величину pH водної фази встановлюють таким чином, щоб переважна форма сполуки виявилася неіонізованою. Логарифм відношення концентрацій неіонізованого розчиненої речовини в розчинниках називають log P:

$$log\ P_{oct/wat} = log\left(\frac{[solute]_{octanol}}{[solute]^{un-ionized}_{water}}\right)$$

(У формуле: oct/wat= окт/вода, solute= розчинена речовина, octanol=октанол, water=вода, Un-ioniced= неіонізованій).

Коефіцієнт розподілу являє собою відношення суми концентрацій всіх форм сполук (іонізовані плюс неіонізовані) в кожній з двох фаз. Для вимірювань коефіцієнта розподілу, величину pH водної фази доводять за допомогою буфера до конкретного значення, такого, щоб величина pH помітно не змінювалася при введенні сполуки. Логарифм відношення суми концентрацій різних форм розчиненої речовини в одному розчиннику, до суми концентрацій його форм в іншому розчиннику позначають як log D:

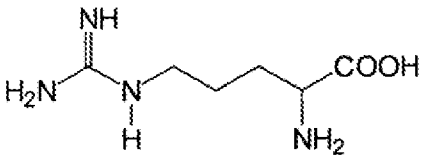
$$log\ D_{oct/wat} = log\left(\frac{[solute]_{octanol}}{[solute]^{ionized}_{water} + [solute]^{neutral}_{water}}\right)$$

(У формуле: oct/wat= окт/вода, solute= розчинена речовина, octanol=октанол, water=вода, neutral=нейтральний, ioniced= іонізованій).

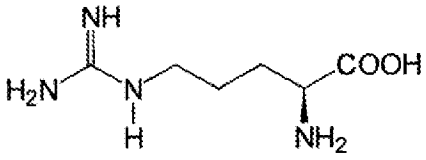
Крім того, log D залежить від величини pH, отже, необхідно конкретно вказувати значення pH, при якому визначають log D. Особливий інтерес представляє log D при pH=7,4 (фізіологічне значення pH сироватки крові). Для неіонізіруемих сполук logP=logD при будь-яких значеннях pH.

Аргінін

Аргінін (2-аміно-5-гуанідинопентанова кислота) являє собою α-амінокислоту. Боковий ланцюжок амінокислоти аргініну складається з аліфатичного нерозгалуженого ланцюжка з 3 атомів вуглецю, дистальний кінець якого закінчується складною групою гуанідину. У відповідності з цим винаходом можна використовувати L-аргінін, D-аргінін також як їх рацемати.



аргінін



L-аргінін

При pKa 12,48, група гуанідину позитивно заряджена в нейтральному, кислотному і навіть в основному оточенні, і таким чином надає основні хімічні властивості аргініну. Через кон'югування між подвійним зв'язком і неподіленою парою електронів азоту позитивний заряд делокалізований, що забезпечує утворення безліч п-зв'язків.

Аргінін може бути протонований і може нести три додаткових заряда, розташованих на бокових ланцюжках (pKa 12,48), у аміногрупи (pKa 8,99) і у карбоксігрупи (pKa 1,82). L-форма являє собою одну з 20 найбільш загальних природних амінокислот. У ссавців аргінін класифікують як напівзамінну або умовно незамінну амінокислоту, в залежності від стадії розвитку і стану здоров'я індивідуума. Діти нездатні відповідати їх вимогам, і тому аргінін є незамінною для харчування дітей.

Аргінін являє собою амфіфільну молекулу з реакційноздібною карбоксігрупою.

Літературне значення log POW (див. вище) для аргініну становить - 4,20. Для аргініну коефіцієнт розподілу приблизно рівний коефіцієнту поділу, так як при pH=7 аргінін майже ексклюзивно присутній в іонній формі. Libby з співробітниками (Mol Pharmacol 1981, 20, 602-608) визначив log DOW = - 4,08.

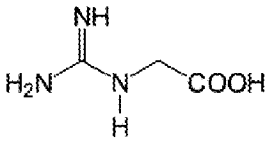
При дослідженні здатності солюбілізації жирних кислот водними амінокислотними системами було виявлено, що аргінін повністю розчиняє олеїнову кислоту за рахунок утворення мікро-і наноемульсій, коли перевищують молярне відношення 1:1 (аргінін: жирна кислота).

Цікаво, що, для солюбілізації карбонової кислоти не потрібно співрозчинника. Спонтанне утворення наноемульсій спостерігають при кімнатній температурі. Величина pH після самоорганізації 1:1 мікроемульсії становить близько 9,8. Було виявлено, що розмір часток у наноемульсії становить близько 2 нм в діаметрі і не було виявлено агрегатів крупніше, ніж 25 нм. Така самоасоціація наночастинок є центральною характеристикою наноемульсій. Наноемульсії повністю прозорі і стабільні протягом більше 6 місяців при температурах між -20 і 100 °C. Зниження значення pH за рахунок додавання кислоти (HCl) зменшує сольватаціонну здатність, що можна подолати, додаючи аргінін. Однак значення pH розчину є критичним для наноемульсіфікаційної здатності аргініну, яка знижується при значеннях pH нижче 8. Несподівано було виявлено, що аргінін проявляє свої солюбілізаційні здатності також в органічних розчинах. Досліджували альбумін і олеїнову кислоту при різних концентраціях у водному розчині, додаючи аргінін. Надлишок жирних кислот призводить до затуманення розчину. Додаючи аргінін цей ефект можна повністю звернути. Рівноважний діаліз здійснюють з аргініном і без нього. Можна показати, що перенесення жирних кислот через 5000D целюлозну мембрану аж до 10 разів вище, якщо в модельному розчині присутній аргінін. Аналогічні дослідження, здійснені з людською плазмою, демонструють порівнянні результати (приклад 1). Здатність аргініну вивільняти пов'язані з альбуміном жирні кислоти досліджували, концентрація жирних кислот необхідна для досягнення максимального ефекту. Можна досягти зменшення концентрації залишкових жирних кислот нижче 2 %. Ефективність зростає, якщо використовуючи 3H-мічену олеїнову кислоту. Без аргініну близько 40 % жирних кислот з радіоактивними мітками залишається в органічній фазі після екстрагування н-гексаном. Додавання аргініну вивільняє жирні кислоти. Однак, більш висока молярна концентрація аргініну підвищує температуру до 38 °C, в порівнянні з ефективністю при кімнатній температурі. Інші гідрофільні амінокислоти (лізин, аспарагін, аспарагінова кислота, глутамін, глутамінова кислота, гістидин) також як гідрофобні амінокислоти, досліджені ідентичним способом, також привели до зменшення вмісту залишкових жирних кислот. Однак вони були менш досліджені в порівнянні з аргініном.

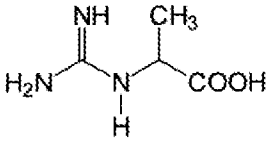
Похідні аргініну в якості солюбілізуючих сполук

Термін "похідні аргініну" відноситься до сполук, що містять карбоксігрупу (-COOH) і амідіногрупу (H2N-C (NH) -) або заміщену амідіногрупу, розділену щонайменше одним атомом вуглецю, або що містить карбоксігрупу (-COOH) і гуанідиногрупу (H2N-C (NH)-NH-) або гуанідиногрупу, що заміщена, розділені щонайменше одним атомом вуглецю. Вищевказані сполуки загальної формули (I) також є похідними аргініну.

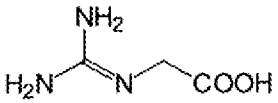
Прикладами похідних аргініну є, наприклад, амідінооцтова кислота, амідінопропіонова кислота, амідіномасляна кислота, гуанідинопропіонова кислота, гуанідиномасляна кислота, олігоаргінін, поліаргінін, також як



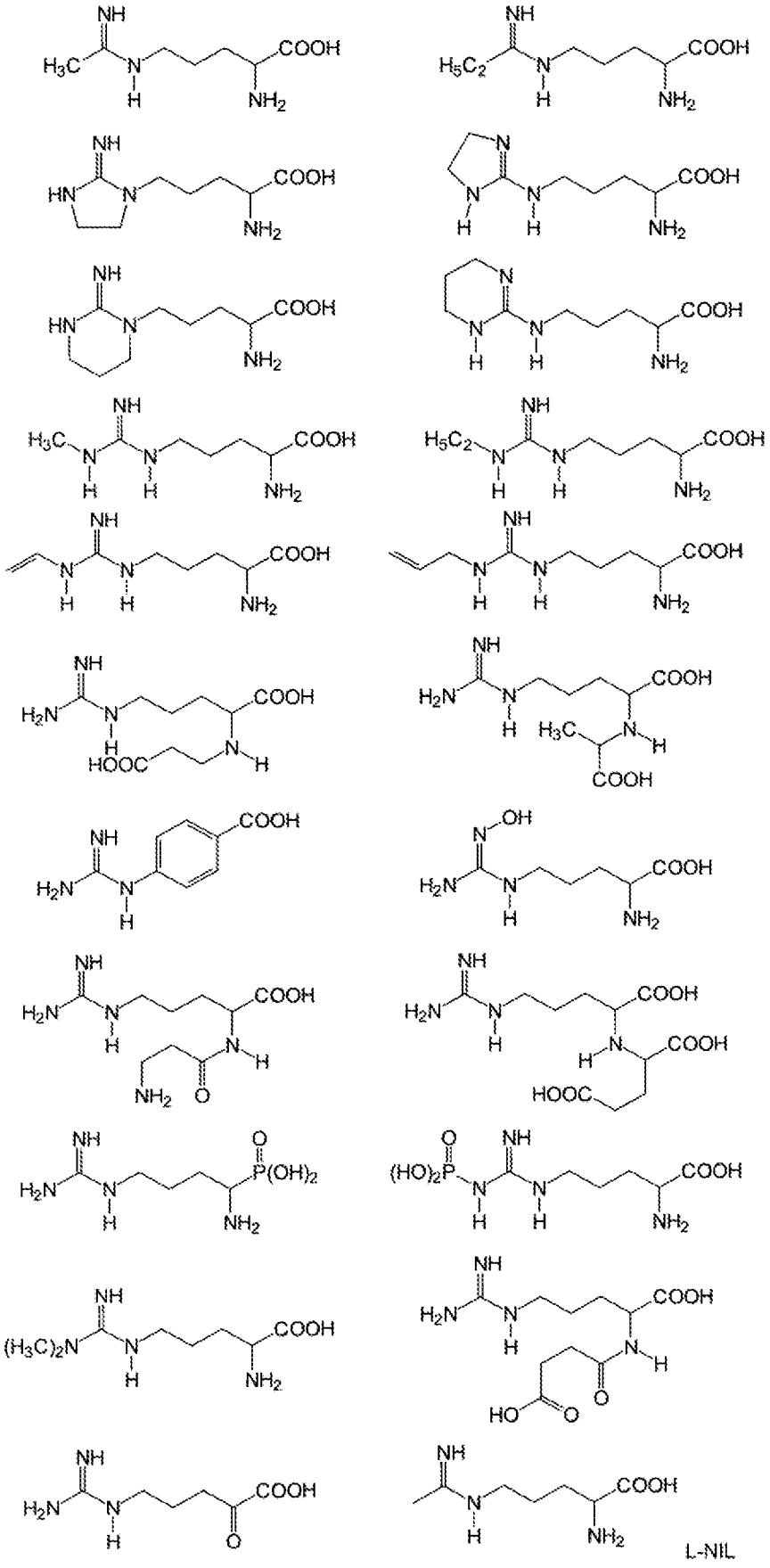
гуанідиноцтова кислота



креатин



глюкоциамін



Взаємодія карбонових кислот та з'єднання, що солюбілізує

У відповідності з цим винаходом кращий спосіб видалення карбонових кислот з водних або органічних розчинів включає наступні ключові стадії:

a) Додавання солюбілізуючої сполуки до розчину, що містить жирні кислоти;

b) Пропускання розчину уздовж поверхні, на якій є імобілізовані ліпази або каталізатори, здатні виділити жирні кислоти з їх етерифікованих форм, і яка втілена в мікро- або нанофлюідній капілярній системі для досягнення повної взаємодії з етерифікованими ірними кислотами;

c) Пропускання розчину уздовж поверхні розділу фаз, що складається з розділової мембрани, гелю, або блоку порожнистих капілярів;

d) Створення градієнта через поверхню розділу фаз, використовуючи концентраційний градієнт, осмотичний градієнт, фізико-хімічний градієнт, pH градієнт, пневматичний градієнт, температурний градієнт, електричний градієнт або їх комбінації;

e) Виділення фракції жирної кислоти, пов'язаної з солюбілізуючою сполукою;

f) Розчинення жирних кислот у акцепторному середовищі; та

g) необов'язкового видалення солюбілізуючої сполуки з розчину.

Таким чином, здатність солюбілізуючої сполуки створювати мікро- і наноемульсії з карбонових кислот у водному або органічному середовищі складає основу запропонованого винаходу. Цей фундаментальний принцип можна використовувати в різних медичних, фармацевтичних, біохімічних, промислових і екологічних застосуваннях, які будуть розкриті далі.

Одержання солюбілізуючих сполук

Солюбілізуючу сполуку можна використовувати у вигляді чистого розчину, розчину зі встановленим значенням pH або комплексного розчину. Вона може бути пов'язана електростатично або ковалентно з пептидом або білком, також як з негативно зарядженим органічним або неорганічним полімером або поверхнею. Ефект солюбілізації можна підсилити, зменшуючи іонну силу, що підлягає обробці або аналізу розчину, емульсії або масла, наприклад, за допомогою комплексоутворення, діалізу або електродіалізу для зменшення концентрації катіонів. Крім того, може виявитися корисним змінити енергію зв'язування електростатичної взаємодії карбонової кислоти з білком, що підлягає очищенню карбонової кислоти за рахунок зміни енергії поверхні білка або за рахунок тіолізації сульфідних зв'язків, тим самим змінюючи просторову конфігурацію білка. Як розкрито в прикладах, можна показати, що для солюбілізуючих сполук, таких як аргінін, існує спонтанне і стехіометричне утворення аддукту аргініну та іонізованих гідрофобних субстанцій, зокрема жирних кислот у відповідних умовах. В результаті утворюються міні-, мікро- або наноемульсії. У відповідності з цим винаходом зазначені міні-, мікро- або наноемульгірувані карбонові кислоти можна виділити, відповідно екстрагувати, з водних або органічних середовищ шляхом

1. адсорбірування речовини, що підлягає виділенню на поверхнях, таких як аероліта, сфери, мікрокульки або цеоліти, особливо якщо вони демонструють поверхневі характеристики, що забезпечують їм здатність утворювати електростатичні або ковалентні зв'язки з підлеглими виділенню речовинами;

2. комплексоутворення, тобто утворення солей;

3. дифузії речовини, що підлягає виділенню в ацепторне середовище (особливо органогелі);

4. діалізу речовини, що підлягає виділенню за рахунок створення термічного, електричного або фізико-хімічного градієнта;

5. фільтрування речовини, що підлягає виділенню за рахунок створення термічного, електричного або фізико-хімічного градієнта;

6. дистиляційних методів,

7. надкритичного рідинного екстрагування,

8. методик поділу нанофлюїдів.

Гемодіаліз

Гемодіаліз являє собою процедуру очищення крові і являє собою спосіб лікування пацієнтів, які страждають нирковою недостатністю. Принцип діалізу полягає в дифузії розчинених речовин через напівпроникну мембрану (осмос), коли кров/плазма з водорозчинними токсинами, електролітами, сечовиною та іншими речовинами знаходиться з одного боку мембрани (пермеат) і діалізний розчин, що складається з води і ряду важливих електролітів у фізіологічній концентрації з іншого боку (діалізат). Невеликі молекули, такі як вода, електроліти, сечовина і урати, дифундують через маленькі отвори в мембрані відповідно до концентраційного градієнту, але не білки і клітини крові. При гемодіалізі кров пацієнта відкачують, пропускають через мембрану діалізатора, і очищену кров (ретінат) перекачують назад в організм пацієнта. Противоток крові і діалізату максимізує концентраційний градієнт розчинених речовин між

кров'ю і діалізатом. Розчин для діалізу готують шляхом змішування концентрату розчину електролітів і буферної системи зі стерильною деіонізованою водою (діалізат). Отриманий діалізат нагрівають і звільняють від газу. Існують в основному дві системи змішування. Розчин для діалізу готують шляхом змішування концентрату розчину електролітів і буферної системи зі стерильною деіонізованою водою (діалізат). Отриманий діалізат нагрівають і звільняють від газу. Існують в основному дві системи змішування. У вольюметричній системі змішування два фіксованих налаштованих насоса змішують концентрат і воду таким чином, що кількість потоку і концентрація діалізного розчину не змінюються. Провідність являє собою міру концентрації електролітів в розчині. Після змішування вимірюють провідність розчину, і насоси налаштовують вручну при необхідності зміни кількості води або концентрату.

Діалізна установка зазвичай забезпечує наступні функції:

- аспірацію крові у пацієнта за допомогою перистальтичних насосів
- антикоагуляцію
- процес транспорту через діалізатор (діалізатори)
- контроль швидкості потоку діалізату та фільтрату
- контроль за градієнтами тиску між діалізатом і фільтратом
- контроль за провідністю
- регулювання іонної сили і pH
- видалення захопленого повітря і частинок
- кондиціювання крові, що рециркулірує
- повернення крові пацієнтові за допомогою перистальтичних насосів.

Електроліти, сечовина, кератінін, фосфат, амінокислоти, фармакологічно активні речовини і вода здатні проходити через напівпроникні мембрани, як це відбувається при гемодіалізі.

B. Визначення

Термін "діалізатор" означає пристрій, що містить поверхню розділу фаз, що забезпечує дифузію і проникнення карбонових кислот в розчині з одного боку поверхні розділу на інший бік, в інший розчин за рахунок фізичного та/або хімічного градієнта.

Термін "екстрактор" означає пристрій, який містить матеріали, які забезпечують фізичну та/або хімічну взаємодію карбонових кислот з міжфазною поверхнею тим самим адсорбуючи, і/або адсорбуючи, і/або здійснюючи комплексоутворення та/або їх виділення.

"Капілярні порожнечі" являють собою безперервні, лінійні, трубчасті відкриті простори усередині матеріалу.

Термін "пори" відноситься до характеристик матеріалу, що містить пори, отвори або порожнини, які дозволяють проходити молекулам з одного відділення в інше відділення за напрямком градієнта. Зазначені пори, отвори або порожнини можуть бути однакового чи різного розміру, форми і можуть по-різному розподілятися в матеріалі, переважно матеріалі мембрани.

Термін "кров", як тут використаний, відноситься до крові, цільної крові, плазми крові і до сироватки. Слід також зазначити, що термін "кров" може також в описі ставитися до компонентів крові та кровозамінників. Термін компоненти крові, в тому сенсі, як використаний в описі, являє собою клітинні і безклітинні компоненти, що включають еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, білки і пептиди, також як ліпідні фракції.

Термін "кровозамінники", в тому сенсі, як використаний в описі, відноситься до кровозамінників, які можуть щонайменше частково переносити кисень і речовини, які збільшують об'єм крові, які підтримують циркуляцію крові, але не можуть забезпечити фізіологічну функцію крові.

Термін "суб'єкт" відноситься до будь яких ссавців, включаючи людей. Люди переважні.

Термін "перший вхідний отвір", "другий вхідний отвір", "третій вхідний отвір", "четвертий вхідний отвір" і т.д. слід розуміти як кількість вхідних отворів пристрою, але не як кількість вхідних отворів частин і пристрої, таких як одна з камер пристрою. Таким чином, вираз "четвертий вхідний отвір другої камери" не означає, що друга камера має чотири вхідних отвори, але що в другій камері є вхідний отвір No. 4 зазначеного пристрою.

Термін мікроемульсія в тому сенсі, як використаний в описі, відноситься до характеристик емульсії солюбілізуючої сполуки запропонованого винаходу і карбонової кислоти, які включають щонайменше два з наступного:

Спонтанна самоасоціація, оптична прозорість, помутніння <1,1 $см^{-1}$, причому >80 % міцел мають розміри <200 нм при 25 °C, стабільність оптичної прозорості в температурному інтервалі між -40 і 99 °C, стабільність оптичної прозорості протягом по щонайменше 12 місяців, поверхневий натяг <60 дин/сек.

Термін наноемульсія в тому сенсі, як використаний в описі, відноситься до характеристик емульсії солюбілізуючої сполуки запропонованого винаходу і карбонової кислоти, яка включає щонайменше два з наступного:

Спонтанна самоасоціація, оптична прозорість, помутніння <0,4 $см^{-1}$, >80 % міцел мають розміри <100 нм при 25 °С, стабільність оптичної прозорості в інтервалі температур між -40 і 99 °С, стабільність оптичної прозорості протягом по меншій мірі 12 місяців, поверхневий натяг <50 дин/сек.

С. Способи виділення та реакції вільних карбонових кислот з водних або органічних середовищ

Виділення вільних карбонових кислот можна здійснити, використовуючи фізичні або хімічні способи, відомі фахівцям в даній області. Такі способи включають, але ними не обмежуються, один або комбінацію таких способів: адсобції, комплексоутворення, фільтрації, діаліза, випаровування, поділ за рахунок сил гравітації, електрофорезу, електролітичного способу, електроосмотичного способу, електрокінетичного способу, осмотичного способу, термічного способу, за рахунок концентраційного градієнта або в результаті хімічної реакції.

Переважно, щоб виділення здійснювали, використовуючи адсорбцію, фільтрацію, діаліз, електроліз, також як комплексоутворення і поділ під дією сил гравітації.

Способи використання ефекту, що наноемульгує

Наноемульгувальний ефект солюбілізуючої сполуки у відношенні карбонових кислот забезпечує їх сольватацію і чистку в водних середовищах, забезпечує їх використання в якості електролітів, забезпечує хімічні реакції у водних середовищах, забезпечує хімічну реакційну здатність, підвищує розчинну здатність карбонових кислот для гідрофобних і ліпофільних речовин. Наноемульсифікація забезпечує, відповідно підвищує, розчинність та проникнення карбонових кислот в молекулярні комплекси, і органічні або неорганічні тверді речовини. Крім того, її можна використовувати для розчинення комплексів карбонових кислот з аполярними або амфіфільними молекулами в органічних середовищах або емульсіях.

Наноемульсифікація

Термін наноемульсифікація відноситься до утворення наноемульсій. Їх можна використовувати для широкого кола застосувань. Оптимальна розчинність двох фаз у водних середовищах, велика площа поверхні між обома фазами, також як розміри та геометричні структури зазначених фаз в інтервалі нанометрів роблять їх багатофункціональними носіями для розчинення реагентів, хімікаліїв або лікарських препаратів.

У ряді комунікаційних повідомлень щодо наноемульсій було показано, що солюбілізуючі сполуки такі як аргінін або похідні аргініну, виявляються цінними добавками. Проте, до цих пір не було документовано жодного випадку використання таких солюбілізуючих сполук для одержання наноемульсій.

Способи комплексоутворення і адсорбції

Карбонові кислоти, які були солюбілізовані у водних середовищах, можна далі піддати обробці, виділяючи їх за рахунок комплексоутворення або адсорбції. У водних середовищах, матеріали, необхідні для комплексоутворення повинні бути донорами протонів, що володіють здатністю утворювати солі з карбоновими кислотами. Кращим варіантом є використання солей кальцію.

Адсорбенти, які можна використовувати в гідрофільних чи гідрофобних середовищах, можуть володіти гідрофільними або гідрофобними властивостями і можуть бути присутніми в розчиненому вигляді або можуть бути імобілізовані на матеріалі підкладки. Матеріали, які можна використовувати, перераховані далі (5. Акцептор/адсорбент молекули/матеріали).

АВ найбільш зручному варіанті використовують вуглець, іммобілізований аргінін або кальцій. Для адсорбції або комплексоутворення жирних кислот може виявитися необхідним протонізірувати їх в органічному водному середовищі, або депротонізірувати їх в органічному розчиннику. При здійсненні такого процесу вони можуть легко адсорбуватися в органічне водне середовище або розчинник. Кращим варіантом є використання н-гексану, тригліцеридів або холестерину.

Способи використання процедур рідина-рідинного поділу

Ефект солюбілізації запропонованого винаходу можна далі використовувати для виділення карбонових кислот з органічних середовищ за допомогою відомої фахівцям в даній області методики рідина-рідинного екстрагування. Принцип зазначеного способу полягає у спонтанному або поділі, що направляється водної та органічної фаз. Для виділення або видалення розчинених в органічній фазі карбонових кислот водний розчин, що містить солюбілізуючу сполуку змішують з органічною фазою. Таке перемішування можна здійснити, використовуючи різні фізичні способи, такі як струшування, перемішування, вібрація, обробка ультразвуком,

нагрівання, барботірування, випарювання, також як за допомогою ламінарної або турбулентної динаміки рідин. Карбонові кислоти, які солюбілізовані, несуться з водним середовищем, після чого відбувається виділення і концентрування у водному розчині. Фазовий поділ можна здійснити, використовуючи гравітацію, яку можна підсилити, використовуючи фізичні способи, такі як центрифугування або обробка ультразвуком.

Для екстрагування виділених таким чином карбонових кислот водний або органічний розчин видаляють стандартними способами. Розчинені карбонові кислоти можна виділити, підкисляючи розчин і екстрагуючись органічним розчинником. Навпаки, карбонові кислоти, розчинені в органічному розчиннику, можна перенести або виділити у водне середовище шляхом екстрагування, використовуючи з собілізуючу сполуку (сполуки) цього винаходу. Зазначений спосіб можна використовувати при отриманні і для аналітичних цілей або застосовувати на великомасштабних промислових підприємствах.

Електрокінетичний і електрофоретичний способи

Кращим варіантом є електрофоретичне виділення карбонових кислот. Карбонові кислоти являють собою слабкі електроліти. Їх іонна сила відповідає їх CMC у водній системі через їх низький поділ. Було показано, що іонні і аніонні детергенти підвищують поділ, знижуючи CMC. Однак, більш високого значення іонної сили досягають, використовуючи іонні поверхнево активні агенти, або тільки в присутності протиіонів.

Теоретично, протиіон, який ускладнює утворення міцел, повинен привести в той же самий час до оптимального поділу і навіть до кращого поділу, якщо константа дисоціації пов'язаної іонної пари висока. Докладний аналіз поділу карбонових кислот в наноемульсіях відсутній. Несподівано було виявлено, що сполуки, які собілізують проявляють зазначені властивості. Крім того, вони солюбілізують карбонові кислоти і забезпечують несподівано високу електрофоретичну рухливість карбонових кислот. Здається, низька ступінь зчеплення між вуглецевими ланцюжками карбонових кислот в процесі взаємодії з такими молекулами і відповідає за спостережувану рухливість. Таким чином, наноемульгірування солюбілізуючих сполук і карбонових кислот забезпечує їх електрофорез у водних середовищах або органічних середовищах. Крім того, такі солюбілізуючі сполуки роблять карбонові кислоти придатними для електрофоретичних досліджень і процедур поділу, як відомо фахівцям в даній області.

Кращим варіантом є використання гельелектрофореза. Придатні гідро- або органогелі. Детектування електрофоретично розділених карбонових кислот можна здійснити, використовуючи неорганічні хромофори, наприклад, хромат (254 нм), молібдат (230 нм), або ароматичні кислоти з сильними УФ хромофорами, тобто фталеву, тримелітову, піромелітову, бензойну, піридиндікарбонову кислоту, ацетат медіпіридин і 4-амінобензоат, способами, відомими фахівцям в даній області. Іншим варіантом є використання електроосмосу, електродіалізу і електрофільтрації. Карбонові кислоти, виявляють тенденцію до утворення міцел у водних середовищах, як було вказано раніше. В органічних розчинниках вони переміщаються вільно. Однак, так як вони протоніровані в органічних розчинниках, електрокінетичний рух неможливий. Якщо вони присутні у вигляді солі у водному середовищі, електрофоретична рухливість слабка. Крім того, хоча карбонові кислоти зазвичай являють собою невеликі молекули, за рахунок утворення міцел вони потрапляють у фільтраційну середу тільки в незначному ступені. Це явище посилюється тим фактом, що доступні матеріали фільтрів є або гідрофільними або гідрофобними. Однак зазначені властивості не є ідеальними для виділення карбонових кислот. Тому електроосмос, електродіаліз, і електрофільтрація не ефективні для зазначеної мети. Несподівано виявилося, що використання з'єднання, що солюбілізує запропонованого винаходу приводить до мікро- або наноемульгіруванню карбонових кислот і дозволяє виділяти їх способами осмосу, діалізу, фільтрації, дистиляції або суперкритичного рідинного екстрагування, використовуючи концентраційний градієнт, термічний градієнт, електричний градієнт, фізико-хімічний градієнт або їх комбінації. У кращому варіанті використовують органофільну розділову мембрану.

Зазначені мембрани повинні містити значну частину органічних молекул, якщо їх використовують для осмосу або діалізу, або поверхня канальців фільтра повинна демонструвати високий вміст ліпофільних молекул. Однак, розділових середовищ, які проявляли б такі властивості, не існує. Несподівано автор виявив, що транспортну здатність і селективність для карбонових кислот можна підвищити за рахунок вибору молекул на поверхні середовища, що розділяє, зменшуючи при цьому розміри пор/канальців.

Вважають, що механізм способу запропонованого винаходу є комбінацією вказаних ефектів: тобто, високого ступеню поділу карбонових кислот і високого ступеню дисоціації аргініну або інших солюбілізуючих сполук, забезпечуючи швидке переміщення в електричному полі.

Існуючий в наноканальцах електрокінетичний потік може далі підвищити електрофоретичну транспортну здатність.

Способи нанофільтрації

Карбонові кислоти мають низьку молекулярну вагу і малі розміри. Тому вони переважно придатні для нанофільтрації. Однак низька концентрація вільних карбонових кислот у водному середовищі робить нанофільтрацію неефективною. Крім того, мембрани, селективні для гідрофобних або ліпофільних речовин, непридатні або недостатні.

Солюбілізація жирних кислот запропонованого винаходу підвищує частку вільних карбонових кислот та забезпечує їх нанофільтрацію. В останні роки нанофільтраційні мембрани стали комерційно доступними. Однак їх поверхні є гідрофільними, що робить їх невідповідними для використання з карбоновими кислотами. Гідрофобізація поверхонь канальців надає лише незначний вплив на їх швидкості фільтрації.

Так як нанофільтрація повинна пропонувати відчутні переваги у порівнянні з використанням мікро- або ультрафільтраційних мембран, таких як висока специфічність субстрату або посилений потік, були зроблені спроби удосконалити виділення карбонових кислот в наноканальцах. Тому було бажано функціоналізувати поверхні наноканальців, щоб надати їм властивості ліпофільності. Зазначеної мети можна досягти, використовуючи декілька класів молекул: амінокислоти, поліпептиди і карбонові кислоти (див. глава E, 4. Речовини для функціоналізації поверхні). Тому кращим варіантом є використання нанофільтраційних мембран з функціоналізованими поверхнями, що володіють характеристиками низької гідрофільності (контактний кут для води >100° при 25 °C) і високою ліпофільностю (контактний кут для олеїнової кислоти <10° при 25 °C). Середня ширина канальців повинна бути в інтервалі від 5 до 100 нм, більш переважно між 10 і 50 нм. Довжина канальців повинна бути в інтервалі від 0,1 до 10 мкм, більш переважно між 2 і 5 мкм. Матеріали, які можна використовувати, перераховані далі (Глава E, 3.3 Матеріали розділових мембран).

Переважними матеріалами є оксид алюмінію, оксид титану, вуглець, полікарбонат, поліетилен, силікати.

У кращому варіанті функціоналізації поверхні має передувати моношарове покриття поверхні канальців полімером, відповідним для реакції з молекулами, які використовують при функціоналізації, зване з'єднувальним шаром, і молекули, які мають приєднатися до зазначеного шару, що визначає властивості поверхні, називають функціоналізаційним шаром.

1. Сполучний шар

Цей шар діє як поверхня розділу між даним матеріалом підкладки і функціоналізаційним шаром. Може виявитися необхідним спочатку ввести або активувати молекулярні структури на матеріалі підкладки. Зазначений сполучний шар повинен повністю покривати поверхню, яка повинна бути рівною після обробки. На поверхні повинна бути велика кількість реакційно здатних груп, придатних для реакції з молекулами функціоналізаційного шару.

Однак може виявитися бажаним багатошарове покриття для формування структур канальців. Цього можна досягти, використовуючи полімери, як представлено далі (Глава E, 3.3 Матеріали для розділових мембран).

Кращим варіантом є використання полімерів, таких як APTS, пентафторфенілакрілат (PFA), пентафторфенілме-такрілат (PFMA), полі-N-триметил-аміноетилметакрілат (PTMAEMA) та полі (2-диметиламіно) етілметакрілат (PDMAEMA).

2. Функціоналізація шару

Зазначений шар служить для створення певних умов поверхні.

Переважні умови поверхні, що виникають за рахунок суми міжмолекулярних сил взаємодії Коломба, Ван-дер-Ваальса, водневих зв'язків і гідрофобних взаємодій, функціоналізованій поверхні запропонованого винаходу, включають сітку, що забезпечує ліпофільні ефекти, які забезпечують поділ карбонових кислот.

Інтерпозиція заряджених груп, що створюють поверхневий заряд, який може бути позитивним або негативним, використовують в кращому варіанті. Наступним варіантом є створення ліпофільної або гідрофобної поверхні з силою в інтервалі 2-20 нм, при цьому має нейтральний або позитивний заряд. Підходящими молекулами можуть бути карбонові кислоти, амінокислоти, пептиди, білки, третинні або четвертинні аміди, ароматичні вуглеводні або циклодекстрини. (див. Глава E, 4. Матеріали для функціоналізації поверхні).

У кращому варіанті жирні кислоти, аланін, фенілаланін, аргінін, лізин, амідин або гуанідин використовують в якості центральної функціональної групи усередині молекулярної структури.

Таким чином, даний винахід відноситься також до ультра - або нанофільтраційній розділовій панелі для здійснення діалізу, фільтрування або нанофільтрування карбонових кислот, яка

функціоналізована одним або більше з речовин загальної формули (I) або (II), що включає щонайменше функціоналізований шар і необов'язково з'єднувальний шар.

D. Застосування способу солюбілізації запропонованого винаходу

Діаліз жирних кислот крові

Діаліз являє собою стандартну процедуру в медицині, в аналітиці і в хімічній або фармацевтичній промисловості. Вказану процедуру використовують для зменшення кількості або повного видалення речовин з поданого розчину під дією градієнтного проходження через поверхню розділу. Зазначена поверхня найчастіше складається з пористої мембрани, яка пропускає молекули до певного розміру. Доступні мембрани відрізняються по своїм гідрофільним і гідрофобним властивостям. Однак, проходження вільних карбонових кислот можливо тільки в незначних кількостях. Однією з причин цього є те, що кількість вільних жирних кислот мало навіть у присутності високих концентрацій детергентів, так як міцели все ще присутні, що призводить до таких розмірів часток, які не можуть пройти через пори мембран. Доступні мембрани відрізняються по своїм гідрофільним і гідрофобним властивостям. Однак, проходження вільних карбонових кислот можливо тільки в незначних кількостях. Однією з причин цього є те, що кількість вільних жирних кислот мало навіть у присутності високих концентрацій детергентів, так як міцели все ще присутні, що призводить до таких розмірах часток, які не можуть пройти через пори мембран. Вказану проблему можна подолати за рахунок створення мікро- або наноемульсії запропонованого винаходу. Спосіб запропонованого винаходу можна здійснити шляхом модифікації звичайного способу діалізу крові, наприклад, з'єднуючи кровоносну систему суб'єкта з діалізатором через трубки. Альтернативно, деяка кількість крові відбирають в якості зразка, обробляють в модифікованому діалізаторі за способом запропонованого винаходу, після чого знову вводять пацієнтові.

В останньому випадку обсяг зразка крові, що забирається знаходиться в інтервалі від 10 мл до 0,5 л, переважно між 100 і 500 мл, більш переважно між 300 і 500 мл. Необхідно підкреслити, що всі способи, розкриті в запропонованому винаході можна здійснити in-vivo, тобто в організмі людини і тварини, і in-vitro, тобто поза організмом людини і тварини.

У кращому варіанті спосіб запропонованого винаходу використовують для видалення вільних жирних кислот з крові нужденного в цьому суб'єкту. Тому існують медичні та наукові застосування зазначеного способу. У відповідності з цим винаходом запропоновано діалізатори, відповідно екстрактор, який застосовує розкриті вище принципи запропонованого винаходу до крові суб'єкта.

З цією метою пристрій запропонованого винаходу приєднують до венозної або артеріальної системи кровообігу ссавця, переважно людини, використовуючи канали, катетери і трубки. У деяких варіантах тут можна використовувати комерційно доступний пристрій для діалізу, наприклад, Plasmat futura® (BBraun Melsungen, Germany). Кров аспірірують зазначеним пристроєм через венозну або артеріальну трубку або отриманий зразок крові можна перекачати в пристрій для діалізу (див. схему Фіг. 2: 213), використовуючи перистальтичний насос (212), або після або без геморозділення. Пристрій для діалізу складається з двох піделементів, які з'єднані між собою відповідними трубками (наприклад, Fresenius, Lifeline® Бета SN Set SRBL-R, Germany). Перший піделемент складається з діалізатора, як розкрито далі (для докладного опису див. розділ Процедури діалізу/екстрагування). Кров відібрану в діалізний пристрій, можна попередньо обробити за допомогою діалізу та/або здійснити цитратну антикоагуляцію (202) способом, відомим фахівцям в даній області, або піддати процедурі геморозділення, або здійснити послідовність зазначених процедурних стадій. Підготовлену кров (плазму) закачують за допомогою діалізного пристрою під вхідний отвір діалізатора (203) поряд з постійним вливанням інфузійного розчину аргініну або будь-якого іншого розчину солюбілізуючої сполуки за допомогою інфузійного насосу (214) з контейнера для зберігання (215), що містить стерильний розчин. Підготовлену кров (плазму) закачують за допомогою діалізного пристрою під вхідний отвір діалізатора (203) поряд з постійним вливанням інфузійного розчину аргініну або будь-якого іншого розчину солюбілізуючої сполуки за допомогою інфузійного насосу (214) з контейнера для зберігання (215), що містить стерильний розчин солюбілізуючої сполуки, такого як аргінін.

Кінцеву концентрацію солюбілізуючої сполуки в діалізаті можна розрахувати, використовуючи потік крові, що протікає (плазми) і концентрацію зазначеної сполуки в інфузійному розчині. У разі аргініну, слід прагнути до кінцевої концентрації від 100 до 300 ммоль/л. Якщо його розчиняють в розподільчій камері діалізатора (для докладного опису див. розділ Процедури діалізу/екстрагування) розчин суміші солюбілізуючої сполуки кров (плазма) проходить через порожнисті волокна мембрани, що створює мікро- або нанофлюідні умови. У кращому варіанті використовують комплект порожнистих капілярів в камері з типовим

діаметром 200 мкм і довжиною 30 см. Обсяг крові (плазми) всередині розділового середовища становить 40-80 мл, переважно 50-60 мл. Матеріал їх може бути органічним, неорганічним або їх комбінацією. Матеріали, які можна використовувати, підсумовані в списку матеріалів для поверхні розділу (див. главу E, 3.4 Порожні пористі капіляри). Мембранна поверхня розділу має мікро- або нанопори, які молекулярно функціоналізовані. Функціоналізація та властивості поверхонь, пор і канальців розкриті далі (див. главу E, 4. Матеріали для функціоналізації поверхні). Тривалість проходження подаваного розчину повинна бути переважно між 20 і 60 сек, більш переважно між 30 і 40 сек.

Тривалість виникаючого контакту між поданим розчином і поверхнею розділу повинна гарантувати повне видалення солюбілізованих жирних кислот. Блок таких фільтрувальних картриджів відомий фахівцям в даній області. Діалізну рідину пропускають через вхідний отвір діалізатора. Вона заповнює простір між зовнішньою поверхнею порожнистих волокон і внутрішньою стінкою картриджа. Напрямок перфузії протилежний напрямку поданого потоку, і фахівці називають це перехресним потоком. Типова швидкість перфузії рідини, що піддається діалізу знаходиться в тому ж інтервалі значень, що і швидкість рідини, що подається. Однак може виявитися необхідним змінювати відношення швидкостей потоків, що може бути звичайно між 1:2, 1:1, 2:1 або 3:1, в залежності від концентрації ліпідів у подаваємому розчині. Діалізна рідина покидає картридж через вихідний конус і її направляють у вторинну циркуляційну секцію, яка розкрита далі. Кров (плазма) покидає діалізатори, збираючись у збірній камері і її передають через адекватні трубки у другу секцію. Друга секція складається з стандартного діалізатора, використовуваного для гемодіалізу (201).

Кров (плазму) подають через порожнисті капіляри камери всередині діалізатора, дозволяючи встановитися концентраційній рівновазі між низькомолекулярними гідрофільними молекулами і електролітами проти діалізного розчину (210), який прокачують, використовуючи перистальтичний насос (216) і надходить у простір між зовнішньою поверхнею волокон і внутрішньою поверхнею картриджа. Діалізат покидає стандартний діалізатор через вихідний отвір, і його збирають в резервуар для відходів (211). Концентрацію, відповідно іонну силу, діалізату та величину pH регулюють, використовуючи пристрій для діалізу. Очищену плазму з'єднують з клітинами крові, які були виділені (не зображено на Фіг. 2). Очищену кров закачують за допомогою перистальтичного насоса (212) назад пацієнтові через вищевказану катетерну систему.

Вторинна циркуляційна система

Як було зазначено раніше, розчин всередині вторинної циркуляційної системи, іменований тут акцепторним розчином, повинен володіти високою здатністю зв'язуватися з жирними кислотами, які пройшли через поверхню розділу діалізатора (203) і направити їх у наступний, вторинний екстракційний пристрій (204), іменований тут модулем обміну жирних кислот. Акцепторний розчин (див. глава E, 7. Акцепторні розчини) всередині вторинного контуру може бути водним розчином з органічним або неорганічним акцептором (див. глава E, 5. Акцепторні/адсорбентні молекули/матеріали). Акцепторні молекули можуть бути розчинені у вільній формі або можуть бути імобілізовані на цеолітах або адсорбуючих поверхнях (див. глава E, 4. Матеріали для функціоналізації поверхні). Переважно, використовувати в якості акцептора для жирних кислот у вторинній циркуляції розчин білків, що зв'язують очищені жирні кислоти, отриманих з людського матеріалу або із синтетичних продуктів. Акцепторний розчин вторинного контуру циркуляції перекачують, використовуючи насос (205), переважно перистальтичний насос.

Акцепторний розчин, що містить жирні кислоти, покидає діалізатори через отвір для виходу фільтрату за рахунок аспірації перистальтичним насосом (205) і направляється у вхідний отвір обмінного модуля жирної кислоти (204) через відповідні трубки і протікає через звичайну обмінну камеру, заповнену гранулятом, що екстрагується. Акцепторний розчин очищається поки проходить через гранулят, що екстрагується, потім покидає модуль обміну через вихідний отвір і потрапляє в трубку, яка з'єднана з діалізатором біля вхідного отвору фільтраційної камери.

Обмінний модуль карбонової кислоти (див. Фіг. 3) складається з картриджа який має два вхідних отвори і два вихідних отвори, розташованих на протилежних сторонах циліндричного картриджа. Вхідний отвір (301) і вихідний отвір (303) вторинного циркуляційного контуру закриті фільтр-лійкою (305) з порами, розміри яких менше нижнього значення інтервалу розмірів грануляту, що екстрагує в обмінній камері. Вхідний отвір (302) і вихідний отвір (304) для третинного циркуляційного контуру досить великі, щоб забезпечити низький тиск потоку, що поступає і потоку, що виходе гранульованого екстракційного матеріалу. Усередині обмінного модуля обмінний розчин вторинного контуру знаходиться в тісному контакті з гранулятом, що екстрагує третинного контуру циркуляції. Перфузія обмінного модуля з розчином вторинної

циркуляції і з гранулятом з третинної циркуляції направляються у протилежному напрямку відносно один одного. Оновлений акцепторний розчин вторинного контуру виходить через вихідний отвір (303) обмінного модуля і направляється в фільтратне з'єднання на вході діалізатора через трубку.

Третинний контур циркуляції

Третинна циркуляція екстрагування здійснюється насосом (див. Фіг. 2: 205) підходящим для використання для гранульованого матеріалу, що екстрагує. Переважно, можна використовувати насос з подвійним циліндром (207). Потраплене повітря в циркуляційну систему зменшується за рахунок одночасного заповнення системи невеликими кількостями очищеного акцепторного розчину через з'єднання через трубку, яка з'єднує насос з вихідним отвором обмінного модуля.

Байпасний канал насоса забезпечує одночасне заповнення системи. Матеріал, що екстрагує, розчинений в акцепторному розчині, направляють через трубку, яка з'єднана з вихідним отвором обмінного модуля жирної кислоти. Залишкове повітря, що потрапило в зазначений сегмент, видаляють, використовуючи повітряну пастку (208), встановлену на верхній частині отвору для видалення повітря (217). Зазначений отвір ущільнено фільтрувальною пластиною, яка не дозволяє проходити матеріалу, що екстрагує. Після проходження обмінного модуля екстракційний матеріал залишає картридж через вихідний отвір третинного циркуляційного контуру. Зазначений вихідний отвір сполучений з трубкою, яка може бути фіксована у вертикальному положенні, розташованому вище обмінного модуля і резервуара для відходів для акцепторного розчину (209). Ця трубка з'єднана з резервуаром для відходів, який ущільнений фільтрувальною пластиною, яка не дозволяє проходити екстракційному матеріалу (218). Однак акцепторний розчин може протікати назад усередині трубки до приблизно гідростатичного заповнюваного контейнера для зберігання. Екстракційний матеріал направляють через трубку в контейнер (206).

Зазначений контейнер являє собою частину системи очищення для очищення екстракційного матеріалу. Очищення можна здійснити, використовуючи фізичні або хімічні способи. Після процесу очищення слідує стадія остаточного очищення з використанням стерильної води. Потім очищений екстракційний матеріал збирають у другому контейнері, який з'єднаний з насосом третинного циркуляційного контуру. Альтернативно для очищення екстракційного матеріалу в третинному циркуляційному контурі, можна подавати екстракційний матеріал з резервуара і зливати в інший резервуар після проходження обмінного модуля, використовуючи ті ж самі трубки, які були вказані раніше.

У відповідності з цим винаходом вищевказану процедуру або її частини можна комбінувати зі стандартними методиками, застосовуваними в гемотерапії, такими як діаліз, гемоперфузія, гемофільтрація, гемодіафільтрація, виділення плазми центрифугуванням, плазмаферез, каскадна фільтрація і термофільтрація. Тут ефективність виділення підвищують, здійснюючи додатковий гідроліз етерифікованих жирних кислот, посилюючи ліполіз і/або використовуючи сайт аспірації центральної венозної крові для очищення крові.

У відповідності з цим винаходом вищевказану процедуру або її частини можна комбінувати зі стандартними методиками, застосовуваними в гемотерапії, такими як діаліз, гемоперфузія, гемофільтрація, гемодіафільтрація, виділення плазми центрифугуванням, плазмаферез, каскадна фільтрація і термофільтрація. Тут ефективність виділення підвищують, здійснюючи додатковий гідроліз етерифікованих жирних кислот, посилюючи ліполіз і/або використовуючи сайт аспірації центральної венозної крові для очищення крові.

Таким чином, одним особливо переважним варіантом запропонованого винаходу є видалення карбонових кислот і особливо жирних кислот з крові шляхом використання розкритих в запропонованому винаході з'єднань, що собілізують і, переважно, аргініну і похідних аргініну. Найбільш загальним способом очищення крові є діаліз, який також можна використовувати для видалення з крові жирних кислот і також пов'язаних з альбуміном жирних кислот.

Отримання солюбілізуючих рідин для використання для людей

У кращому варіанті солюбілізацію жирних кислот досягають, використовуючи солюбілізуючі сполуки запропонованого винаходу. Їх можна використовувати в чистому вигляді або в розчині, pH якого регулюють, використовуючи HCl або інші кислоти, дозволені для використання для людей. Переважний інтервал значень pH становить 7,5-10,0, більш переважно між 8,0 і 9,0. Може виявитися вигідним використовувати добавки, такі як сорозчинник або буфер, як перераховано далі (див. глава E, 8. Добавки для препаратів аргініну або його аналогів). Переважною добавкою є аскорбінова кислота.

Клінічне використання

Спосіб запропонованого винаходу для сольватації і екстрагування жирних кислот з крові людини можна застосовувати, використовуючи стандартні методики, відомі фахівцям в даній

області, і він може бути частиною процедури гемодіалізу, здійснюваного для пацієнта, який потребує в ньому через ниркову або печінкову недостатності. Використання зазначеної процедури може бути також показано при інших показаннях. Медичні показання включають, але ними не обмежуються, діагнози або стани, такі як цукровий діабет, метаболічний синдром, надмірна вага, огрядність, артеріальну гіпертонію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, гіперурінемію, целюліт, атеросклероз, жировий метаморфоз печінки, ліпоматоз, шлуночкову екстрасистолію, шлуночкову тахікардію, суправентрикулярну фібриляцію. Кращим варіантом є сайт венозного доступу для аспірації та рециркуляції крові. Зазначений сайт аспірації повинен знаходитися в центральній венозній системі, найбільш переважно всередині нижньої порожнистої вени. Очищену кров можна повертати пацієнтові через той же сайт доступу, отвір якого віддалено від отвору сайту аспірації. Такий варіант реалізується в комерційно доступних катетерних системах подібних BioCath (Bionic Medizintechnik, Friedrichsdorf, Germany). Зазначена система доступу повинна мати французький калібр між 8 і 14, більш переважно між 10 і 12. Найбільш кращим сайтом венозного доступу є стегнова вена. З'єднання і ущільнення трубок повинні бути виконані також як в приладах для гемодіалізу, і відомі фахівцям в даній області. Терапевтична антикоагуляція є обов'язковою при здійсненні зазначеної процедури. Її можна здійснити, використовуючи спільну інфузію гепарину або низькомолекулярних гепаринів, використовуючи дозу як для досягнення терапевтичної блокади зовнішньої схеми коагуляції крові, вимірювану по активованому частковому тромбобластиновому часу, або тестуючи активність анти-Ха фактора, відповідно, як відомо фахівцям в даній області. Альтернативно, введення цитрату з метою утворення комплексу з іонами кальцію можна використовувати для антикоагуляції крові в системі гемодіалізу.

Вказану процедуру здійснюють прилади для діалізу подібні Multifiltrat (Fresenius, Medical Care, Germany). Комплекс кальцію піддається діалізу на початковій стадії гемодіалізу. Протягом подальшої обробки така кров не може коагулювати. Перед передачею очищеної крові пацієнту раніше певну дозу інфузійного розчину, що містить іони кальцію, вводять спільно в потік крові, відновлюючи коагуляційну здатність. Відповідно з відкриттям запропонованого винаходу, який полягає у тому, що екстраговану фракцію процедури можна збільшити за рахунок стимуляції ліполізу у пацієнта, що піддається обробці, переважно застосовувати лікарські засоби, що індукують ліполіз, такі як агоністи β1-, β2-, β3-адренорецептору, інгібітори фосфодіестерази-III, агоністи α-1 і α-2 адренорецептори, нітроксид або донори нітроксид, гормончутлива ліпаза, лептин, натрійуретичний пептид, вазопресин, гепарин та аналоги, тирозин, йохімбін. Крім того, спосіб стимуляції ліполізу запропонованого винаходу відноситься до місцевого посилення ліполітичної активності за рахунок локальної підшкірної інфільтрації вищевказаного ліполітичного лікарського засобу, також як анестезуючого засобу, ліпосом, включаючи фосфоліпіди, вазоділаторів, включаючи гістамін. Подальше посилення ліполізу можна забезпечити, використовуючи стимуляцію електричним полем або застосовуючи ультразвук або енергію імпульсів електромагнітного поля.

Сполуки, що солюбілізують такі як аргінін, як інші невеликі розчинні у воді молекули, легко проходять крізь гідрофільні діалізні мембрани. Хоча вони і не є токсичними, видалення нефізіологічних високих концентрацій аргініну з крові/плазми шляхом завершального діалізу з використанням стандартного діалізатора (високошвидкісного або низькошвидкісного) є кращим. Завершальний діаліз забезпечує відновлення фізіологічної концентрації електролітів, осмолярності та значення pH. Може виявитися корисним підвищити концентрацію в крові альбуміну, фосфоліпідів або циклодекстринів з метою підвищення транспортної здатності неетерифікованих жирних кислот під час процедури. Під час такої комбінованої обробки обов'язковим є ретельний контроль гемодинамічних параметрів (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень, температура, оксигенація гемоглобіну) також як метаболічних параметрів (вміст у крові глюкози, значення pH, вміст натрію і калію). Тривалість одного епізоду процедури залежить від клінічних параметрів. Зазвичай процедура займає від 3 до 12 годин, більш переважно триває від 4 до 6 годин. Кількість екстрагованих жирних кислот залежить від селективності фільтраційної мембрани, використовуваної для видалення патогенних жирних кислот. Переважна кількість екстрагованих жирних кислот знаходиться між 100 і 2000 мл, більш переважно між 500 і 1500 мл. Процедуру очищення для клінічного використання можна здійснити як спосіб діалізу, фільтрації, адсорбції, осадження або їх комбінацій.

Великомасштабне екстрагування вільних жирних кислот у промисловості

Вільні карбонові кислоти часто виявляються в розчинах або емульсіях, одержуваних або які використовуються на великих заводах. Наприклад, жирні кислоти присутні в сирих рослинних оліях, в оболонці і шкірці зернових, фруктів і овочів; на біомасі або стічних водах; в сирому мінеральному маслі або утворюються в процесі переробки, також як в грунтах, що містять

масла; у відпрацьованих маслах і віддалених мастильних речовинах. У більшості випадків фізичні процедури використовують для видалення тих карбонових кислот, які вимагають великих енергетичних витрат. У деяких випадках процедура виділення викликає небажані наслідки для очищеного продукту. Наприклад, для рафінування олії експонують пару з метою видалення летючих жирних кислот. Під час такої процедури експонування високої температури може призвести до трансізомерізації етерифікованих карбонових кислот. У цьому полягає небезпека для споживача. Тому бажано уникати таких процедур. Було виявлено, що зазначене завдання можна вирішити, використовуючи спосіб запропонованого винаходу. У відповідності з цим винаходом підлягають очищенню водні або органічні розчини, що утворюються з рослин, органічних речовин, викопних матеріалів, природних або синтетичних реакційних сумішей.

Одним кращим варіантом є очищення масла від вільних карбонових кислот шляхом додавання водних розчинів щонайменше одної сполуки, що солюбілізує, розкрито в описі, такого як сполуки загальної формули (I) або аргінін або аналоги аргініну та суміші таких сполук (Фіг. 4). Олія, що підлежить очищенню надходить з резервуара для зберігання (402) в реакційну ємність (401). Заздалегідь визначену кількість концентрованого розчину солюбілізуючої сполуки з резервуару для зберігання (403) додають в реакційну ємність. Переважно змішувати розчин за допомогою системи сумішоутворення (411). Потім суміш перекачують (насос 412) в збірний резервуар (405), де водна і масляна фази спонтанно розділяються за рахунок гравітації. Нижня водна фаза містить карбонові кислоти, які розсіюються в мікро- або наноемульсії, і видаляються через вихідний отвір в нижній частині резервуара. Альтернативно, зазначену суміш переносять в центрифугу або в мембранний роздільник.

Вказану процедуру можна повторити, якщо потрібна більш висока ступінь очищення. Було показано, що вигідно злегка підігрівати розчини при їх перемішуванні з метою досягнення повноти процесу солюбілізації. Процес перемішування прискорюється при застосуванні ультразвуку. Було виявлено, що якщо зазначену суміш пропускають через мембранний сепаратор, вигідно використовувати головним чином аніонселективні мембрани. Очищена олія (тригліцеридна фаза) зазвичай зовсім не містить солюбілізуючих сполук після видалення води. Однак для масла високого ступеня очищення може бути корисно повторити промивання водою або використовувати катіонні адсорбери. Очищену тригліцеридну фазу з верхньої фази збірного резервуару безупинно видаляють через вихідний отвір, розташований у верхній частині резервуара, і подають у резервуар для зберігання тригліцеридів (404). Водний розчин перекачують з нижньої частини збірного резервуару (405) у другу реакційну ємність (406). Заздалегідь певну кількість кислоти додають з резервуара для зберігання кислоти (407). Отриманий розчин в реакційній ємності змішують, використовуючи систему сумішоутворення (411). Після цього змішаний розчин перекачують (412) у другій розділовий резервуар (408). Жирні кислоти і солюбілізуючі сполуки і які солюбілізовані у воді, розділяються під дією сили тяжіння. Однак замість цього можна використовувати інші способи поділу, як це відомо фахівцям в даній області. Очищені жирні кислоти, які концентруються у верхній частині другого розділового резервуара, постійно передають в резервуар для зберігання жирної кислоти (409). Водний розчин солюбілізуючої сполуки і який концентрується в нижній частині другого розділового резервуара, безперервно перекачують в секцію електродіалізу (410). Електродіаліз можна використовувати з метою видалення катіонів та/або аніонів, використовуючи методики і пристрої, як це відомо фахівцям в даній області, і за допомогою іоноселективних мембран (413).

Очищений розчин солюбілізуючої сполуки перекачують в резервуар для зберігання солюбілізуючої сполуки (403). Переважними сполуками, що солюбілізують для зазначеної мети є похідні аргініну і особливо аргінін. Очищений розчин солюбілізуючої сполуки перекачують в резервуар для зберігання солюбілізуючої сполуки (403). Переважними солюбілізуючими сполуками для зазначеної мети є похідні аргініну і особливо аргінін.

Альтернативно, для поділу під дією сили тяжіння, карбонові кислоти, що солюбілізують, всередині водної фази можна розділити різними способами, використовуючи електрофорез, пневматику чи нанофільтрації, іммобілізацію, агрегацію, дистиляцію або міжфазне перенесення, використовуючи органічний розчинник. У кращому варіанті використовують адсорбції летючих карбонових кислот вуглецем, комплексоутворення з кальцієм, міжфазне перенесення з використанням органічних розчинників, електродіаліз і органо-нанофільтрацію. Кращим варіантом є використання естераз при використанні процедури солюбілізації запропонованого винаходу при обробці стічних вод або при виробництві біодизельного палива (див. глава E, 2. Гідролізи). Їх комбіноване використання підвищує ефективність і повноту видалення органічних, відповідно маслянистих, компонентів або хімічну реакційну здатність.

Для реалізації способів запропонованого винаходу карбонові кислоти можуть знаходитися в розчині, і додають щонайменше одну солюбілізуючу сполуку загальної формули (I) або (II). Для

реалізації способів запропонованого винаходу карбонові кислоти можуть знаходитися в розчині, і додають щонайменше одну солюбілізуючу сполуку загальної формули (I) або (II). Альтернативно, карбонові кислоти додають до макро-, мікро-або наноемульсій, що містить щонайменше одну солюбілізуючу сполуку загальної формули (I) або (II) з метою використання зазначеної емульсії для вивільнення, руйнування комплексів, здійснення реакції, агрегації, утворення комплексів, седиментації або поділу комплексів, що містять карбонову кислоту. Зазначені способи запропонованого винаходу можна використовувати для ініціалізації, посилення, підтримки або ослаблення фізико-хімічних чи хімічних реакцій, забезпечення можливості, посилення захоплення і транспорту продуктів реакції або компонентів процесів біологічних чи хімічних реакцій, відділення, солюбілізації, вивільнення, конвертування, перенесення речовини за рахунок захоплення бульбашками, або роблячи можливим чи посилюючи проникнення емульгованих карбонових кислот через гідрофільні або амфіфільні середовища або тверді речовини.

Переважні промислові застосування включають

- видалення жирних кислот з розчинів, що містять жирні кислоти, що утворюються при обробці сирого масла або палива. Зокрема спосіб запропонованого винаходу можна застосовувати при виробництві і обробці мінерального масла і палив, відповідно біопалив,

- видалення жирних кислот з розчинів, що містять жирні кислоти, що утворюються при промисловій обробці харчових продуктів. Зокрема вказаний спосіб може бути корисним при виробництві харчових, переробці кукурудзи, риса и сироватки із висівок, овочей, також як молока та рибних продуктів, харчових продуктів з низьким вмістом жира, і не містить жира продуктів, і що містить олію або виробляючих олію організмів, згідно,

- видалення жирних кислот з розчинів, що містять жирні кислоти, що утворюються при переробці стічних вод, що містять біо-органічні сполуки, або промислових стічних вод. Наприклад, зазначений спосіб можна застосувати при обробці стічних вод з біореакторів,

- видалення жирних кислот з органічних або водних розчинів, що містять жирні кислоти, що утворюються при промисловому очищенні продуктів, таких як шерсть, бавовна та інші текстильні матеріали; при обробці стічних вод, що утворюються при промислових очистках заводських контейнерів, танкерів, миття машин, боєнь, і др.,

- видалення жирних кислот, що утворюються при хімічних або фармацевтичних процесах, таких як отримання адгезивів або фарб,

- видалення речовин, що не є карбоновими кислотами, які утворюють агрегати із солюбілізованими карбоновими кислотами або прилипають до них, при цьому наражаючись спільній солюбілізації і виділенню або видаленню разом з солюбілізуючими речовинами запропонованого винаходу і карбоновими кислотами, як це має використовуватися при очищенні сирих жирів і олій мінерального або органічного походження, з метою видалення комплексоутворюючих фосфоліпідів, гліколіпідів, стеролів, пестицидів, які вже солюбілізовані або імобілізовані на органічній або неорганічній речовині,

- видалення адгезивних, пов'язаних або закомплексованих речовин за допомогою макро-, мікро, або наноемульсій солюбілізуючих речовин запропонованого винаходу і карбонових кислот для екстрагування органічного масла насіння, нафтоносних пісків або нафтовмісних порід і нафтоносних родовищ.

Використання для аналізу жирних кислот у водних розчинах

Якісний і кількісний аналізи карбонових кислот являють собою трудомістку задачу. Карбонові кислоти з довжиною вуглецевого ланцюга перевищує 6-10 в залежності від присутності гідрофільних чи гідрофобних замісників не можна виміряти у водних середовищах, неможливо їх вимірювання за допомогою електрофорезу або кондуктометрії. Крім того, аналітичним вимірам може перешкоджати неповна розчинність карбонових кислот з органічних сполук, навіть якщо використовують органічні розчинники. Стандартний аналіз здійснюють, використовуючи газову хроматографію (ГХ). Однак, карбонові кислоти необхідно метильовати, щоб їх можна було використовувати в ГХ, що робить зазначений спосіб витратним за часом і схильним методологічним недолікам. Зазначені труднощі можна подолати використовуючи процедуру сольватації запропонованого винаходу. У відповідності з цим винаходом вказаний спосіб можна також використовувати для якісного і кількісного аналізу вмісту жирних кислот у водних розчинах. Він також придатний для диференціації відносного вмісту етерифікованих і неетерифікованих жирних кислот. Кращим варіантом процедур сольватації запропонованого винаходу є їх використання для аналізу карбонових кислот методами електрофорезу, кондуктометрії і спектрометрії.

Підготовка аналітичних зразків

Суміші масла і жирної кислоти також як суміші з водою, такі як емульсії типу олія-у-воді (м/в) і вода-в-олії (в/м) завантажують в реакційну камеру. Додають розчин, що містить солюбілізуючі сполуки запропонованого винаходу. Для визначення етерифікованих жирних кислот спочатку можна додати естерази разом з або після додавання солюбілізуючої сполуки з метою їх вивільнення. Отримані розчини слід інкубувати. Було показано, що допомагає помірний нагрів об'єму зразка, зниження іонної сили або зменшення значення pH перед додаванням солюбілізуючої сполуки. Можна провести наступні аналізи

- аналіз розчину в його існуючому стані,
- аналіз шляхом осадження вільних карбонових кислот,
- аналіз шляхом екстрагування органічним розчинником.

Використання отриманих аналітів зі стандартними аналітичними способами розкрито далі.

Процедура гельелектрофореза

Для аналізу карбонових кислот за допомогою електрофорезу водний аналіт можна використовувати в його існуючій формі або у вигляді фільтрату після електронанофільтрації або діалізу, розчиненої солюбілізуючої сполуки у вигляді мікро- або наноемульсії. Можна використовувати стандартний пристрій для гельелектрофореза (наприклад, BIOTEC-FISCHER GmbH, PHERO-vert 1010-E) і SDS-поліакріламідний гель. Може виявитися корисним додати до аналіту розчинники, з вмістом протону такі як етанол. У кращому варіанті використовують органогель (див. 6. Органогелі). Калібрування і зчитування показань можна здійснити відомими фахівцям в даній області способами.

Дистиляція

Розчин, що містить неетерифіковані жирні кислоти, які солюбілізовані у водному розчині солюбілізуючої сполуки, можна очистити, використовуючи одностадійну або двостадійну дистиляцію. Процес можна здійснити, нагріваючи і обробляючи паром розчин при нормальному тиску повітря або в умовах вакууму з метою зниження температури випаровування жирних кислот, що підлягають дистиляції. Кращим варіантом є використання тонкоплівкового випарника (Normag, Roatafil apparatus).

Процедура осадження/комплексоутворення

Осадження або комплексоутворення солюбілізованих карбонових кислот можна здійснити, як розкрито раніше і як відомо фахівцям. А саме, переважні способи, такі як комплексоутворення з іонами металів або циклодекстрин. Осад слід екстрагувати і промити водою, як відомо фахівцям в даній області. Потім очищений осад розчиняють в сильній кислоті (HCl, оцтовій кислоті, карбоновій кислоті) до повного розчинення і протонування карбонових кислот. Потім карбонові кислоти екстрагують органічним розчинником (н-гексан, діетиловий ефір, хлороформ, і т.д.). Органічну фазу ретельно видаляють і обробляють для подальших аналізів. Кращим аналітичним способом є рідинна хроматографія.

Процедура екстрагування розчинником

Екстрагування карбонових кислот із середовищ, не сприйнятливих до підвищення кислотності або експонування органічних розчинників, можна здійснити безпосередньо з водного середовища. Використання солюбілізуючої сполуки за способом запропонованого винаходу має рішучу перевагу в тому, що умови екстрагування не повинні бути жорсткими в порівнянні з процедурами екстрагування тільки розчинником. Процедуру здійснюють, коли підлягають екстрагуванню карбонові кислоти вже розчинені у водній фазі, використовуючи спосіб сольватації запропонованого винаходу. Обережне підкислення у присутності фази органічного розчинника змушує протонувати карбонові кислоти переходити в фазу розчинника без необхідності в інтенсивному перемішуванні розчинника і середовища.

Потім здійснюють екстрагування розчинником, як це відомо фахівцям в даній області. Розчин розчинника можна використовувати для ближньої ІЧ-, ІЧ або дальньої ІЧ-спектрометрії або безпосередньо для рідинної хроматографії.

Процедура електронанофільтрації/дифузії

Наступним кращим аналітичним методом є електрофоретична або електростатична фільтрація або дифузія для виділення, яку можна використовувати зі способом солюбілізації запропонованого винаходу (Фіг. 5). Готують розчин/емульсію органічного або неорганічного матеріалу, використовуючи вищеописану солюбілізацію. Значення pH слід довести до значень >6,0, переважно до значень між 8 і 11. Потім певний об'єм зразка переносять в донорну камеру/реакційну камеру аналітичного приладу. Зазначена донорна камера (503) розташована між камерою, заповненою католітами (502) і розділовою камерою (505). Донорна камера/реакційна камера і камера, що містить католіти, розділені мембраною (504). Переважно, щоб вказана мембрана була іоноселективною. Розділова камера заповнена хроматофором (наприклад, гелем, переважно органогелем). Альтернативно, вона може складатися з

мікрофлюїдної системи або функціоналізованої нанофільтраційної або дифузійної мембрани, як розкрито далі (див. глава E, 3. Мембрани, і 4. Матеріали для функціоналізації поверхні) (510). З іншого боку розділової мембрани розташована акцепторна камера контейнер (508), який заповнений розчином аргініну або розчином будь-якого іншої солюбілізуючої сполуки. Зазначена акцепторна камера/контейнер примикає до наступної камери/контейнеру (507), який служить для прийому аноліта. Зазначені камери/контейнери розділені мембраною (506). Альтернативно, розділова панель являє собою капіляри заповнені органогелем. Переважно, щоб мембрана була іоноселективною. Коли подають напругу між катодом (501) і анодом (509) іонізовані сполуки карбонової кислоти, присутні в донорній камері/контейнері, зокрема жирні кислоти, як аніони, направляються через розділову камеру/мембрану і таким чином потрапляють в акцепторну камеру/контейнер. Розчин в акцепторній камері/контейнері можна негайно аналізувати. Переважно, здійснювати аналіз, використовуючи способи кондуктометрії, спектроскопії або масспектрометричного виявлення. Альтернативно, додають додатковий агент (наприклад, індикатор, що модифікує агент) і здійснюють аналіз.

Підходящими анолітами і католітами є розчини аргініну, розчини похідних аргініну, HCl, та ін. Додавання, перемішування і переміщення агентів переважно здійснюють в мікрофлюїдній системі. Такий спосіб особливо зручний для створення "lab-on-the-chip" аналітичної системи (системи, яка включає одну або декілька лабораторних функцій, розміщених у винятково малому просторі). Конкретними застосуваннями є медико-біохімічні аналізи вмісту жирних кислот в рідинах організму, узятих в якості образів у суб'єкта. Такий аналіз може служити діагностичним критерієм. Медичні діагнози включають, але ними не обмежуються, атеросклероз, гіпертонію, цукровий діабет, ожиріння, гіперліпопротеїнемію, інфаркт міокарда, удар, ниркову недостатність.

Наукові застосування включають використання способу в хімії, біохімії, фармацевтиці, фармакології, в наукових матеріалах, в біології, в промисловій переробці харчових продуктів. Зазначений аналітичний метод можна також використовувати в промислових застосуваннях, як було розкрито в попередньому розділі, при великомасштабному екстрагуванні вільних жирних кислот.

Пристрої та процедури діалізу/екстрагування

Предметом даного винаходу є інтегрований діалізатор/екстрактор. Для здійснення способу запропонованого винаходу солюбілізації і виділення карбонових кислот у водному або органічному середовищі, використовуючи солюбілізуючі сполуки загальної формули (I) або (II), такий інтегрований діалізатор/екстрактор повинен включати наступні істотні ключові компоненти, які істотні для більшості варіантів, незалежно від їх застосування:

i) Першу камеру для здійснення взаємодії водного або органічного середовища, що містить карбонову кислоту, солюбілізуючі сполуки загальної формули (I) або (II);

ii) Другу камеру для прийому солюбілізованих карбонових кислот;

iii) Розділову панель між зазначеною першою камерою і зазначеною другою камерою, що включає розділову мембрану або блок порожнистих капілярів;

iv) Засоби для подачі зазначеного реакційного розчину з вказаної першої камери в другу камеру через зазначену розділову панель, під дією концентраційного градієнта, термічного градієнта, фізико-хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації.

Вказаний пристрій можна використовувати для медичної терапії, медичних аналізів, аналізів продуктів харчування, переробки харчових продуктів, аналізів продуктів переробки олій, аналізу олій, продуктів переробки палива, продуктів переробки хімічних, фармакологічних або фармацевтичних речовин, у фармацевтичній або хімічній промисловості або науці, для видалення карбонових кислот із стічних вод після приватних, комерційних чи промислових чисток, для видалення карбонових кислот з біореакторних процесів, очищення твердих маслянистих речовин, органожелюванні або наноемульсифікації карбонових кислот. При використанні такого пристрою застосовують спосіб, що включає наступні ключові стадії:

i) Отримання розчину або емульсії або суспензії, що містять карбонові кислоти;

ii) Додавання щонайменше еквімолярних кількостей щонайменше однієї солюбілізуючої сполуки;

iii) Виділення солюбілізованих карбонових кислот з розчину або емульсії або суспензії, використовуючи фазовий поділ, фільтрацію, нанофільтрацію, діаліз, абсорбцію, комплексоутворення, дистиляцію і/або екстрагування.

Більш конкретно, стадію iii) переважно здійснюють, використовуючи один з наступних способів поділу або їх комбінації:

- проходження карбонових кислот окремо або разом з щонайменше однією солюбілізуючою сполукою через розділову мембрану або трубку або блок порожнистих капілярів за рахунок створення концентраційного градієнта, термічного градієнта, фізико-хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації; або здійснюючи фазовий поділ за рахунок комбінації двох або більше середовищ, що забезпечують фазовий поділ; або

- проходження карбонових кислот разом з щонайменше однією солюбілізуючою сполукою через поверхню розділу фаз, яка пропускає зазначені карбонові кислоти, і зазначену щонайменше одну солюбілізуючу сполуку, створюючи концентраційний градієнт, термічний градієнт, фізико-хімічний градієнт, пневматичний градієнт, електричний градієнт або їх комбінації, де поверхня розділу фаз складається з гелю, органогеля або твердого матеріалу, або їх комбінації; або

- фільтрацію карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або нанофільтрації карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або діаліз карбонових кислот використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або адсорбцію карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або

- комплексоутворення карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або дистиляцію карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або виділення карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку, використовуючи суперкритичне рідинне екстрагування.

На стадії поділу гель і/або тверді матеріали можуть бути органічного або неорганічного походження, і вони можуть бути пористими або не пористими.

У відповідності з цим винаходом вищевказаний пристрій і спосіб можна використовувати в наступних областях: медична терапія, медична аналітика, аналіз харчових продуктів, переробка харчових продуктів, переробка олій, аналіз олій, переробка палив, модифікація хімічних або фізико-хімічних реакцій, солюбілізація погано розчинних молекул, в хімічних, фармакологічних або фармацевтичних процесах, в аналізах у фармацевтичній або хімічній промисловості або науці, при видаленні карбонових кислот із стічних вод від приватної, комерційної або промислової очистки, при видаленні карбонових кислот з біореакторних процесів переробки грунту або рослин, при очищенні маслянистих твердих речовин, при органожелюванні або наноемульсифікації карбонових кислот. Зазначені аналітичні способи можуть бути кількісними або якісними. У більш конкретній формі бажані варіанти включають наступні частини:

a) Першу камеру для здійснення взаємодії водного середовища, що містить карбонову кислоту, з сполуками, які солюбілізують, що має перший вхідний отвір для зазначеного водного середовища, що містить карбонову кислоту;

b) Контейнер для зазначеної солюбілізуючої сполуки, що має другий вхідний отвір для заповнення зазначеного контейнера зазначеною солюбілізуючою сполукою і з'єднаний із зазначеною першою камерою через третій вхідний отвір;

c) Другу камеру для прийому діалізованого/фільтрувального розчину, що містить карбонову кислоту;

d) Розділову панель між зазначеною першою камерою і зазначеною другою камерою, що включає розділову мембрану або блок порожнистих капілярів; та

e) Засоби для передачі зазначеного реакційного розчину з вказаної першої камери в другу камеру через зазначену розділову панель за рахунок створення концентраційного градієнта, термічного градієнта, електричного градієнта, фізико-хімічного градієнта або їх комбінації. Необов'язково пристрій може також включати наступні компоненти:

f) Засоби для видалення асоціатів карбонової кислоти та солюбілізуючої сполуки із зазначеного фільтрувального розчину шляхом видалення вказаного фільтрувального розчину за рахунок конвекції акцепторного розчину, що подається через четвертий вхідний отвір у вказану другу камеру і надання можливості потоку витікати через перший вихідний отвір з вказаної другої камери; та

g) Засоби для видалення очищеного розчину з вказаної другої камери через другий вихідний отвір.

Такий інтегрований діалізатор/екстрактор придатний для здійснення способу запропонованого винаходу солюбілізації і виділення карбонових кислот у водному або органічному середовищі в широкому інтервалі медичних і промислових застосувань. Зазначені ключові компоненти складають базовий вузол пристроїв, створених для специфічних застосувань. Специфічні варіанти для конкретних застосувань детально розкриті далі.

Слід зазначити, що відповідно до цього винаходу всі вхідні отвори, вихідні отвори і транспортні засоби можуть мати регулювальні пристрої для коректування відповідного потоку

або швидкостей переміщення. Зазначені регулюючі пристрої не будуть точно названі для кожного з варіантів. Всі регулюючі пристрої, відомі фахівцям в даній області, будуть придатними відповідно до цього винаходу.

Предметом даного винаходу є також спосіб, який застосовує ключові стадії для солюбілізації і виділення карбонових кислот у водному або органічному середовищі, використовуючи вищевказаний інтегрований діалізатор/екстрактор. Основа способів запропонованого винаходу представлена наступними стадіями:

a) Отримання зазначеного розчину шляхом зменшення іонної сили, використовуючи комплексоутворення, адсорбцію, виділення або діаліз пов'язаних або непов'язаних катіонів;

b) Коректування величини pH розчину шляхом додавання кислоти або основи;

c1) Коректування молярності солюбілізуючої сполуки до значень в інтервалі від 1:10 до 20:1 по відношенню до передбачуваної концентрації карбонових кислот підлягають солюбілізації; та

d) Додавання вказаного солюбілізуючої сполуки у твердій формі або в розчині до зазначеного водного або органічного розчину, що містить зазначену карбонову кислоту, для утворення мікро- або наноемульсій.

Необов'язково вказаний спосіб може також включати будь-яку з наступних стадій:

a1) Вивільнення карбонових кислот, пов'язаних за рахунок утворення комплексу або пов'язаних ковалентно;

c2) Якщо солюбілізуючу сполуку вводять в розчині, коректування pH зазначеного розчину з метою оптимізації сумісності і реакційних умов з карбоновими кислотами, які повинні бути солюбілізовані за рахунок використання підкислення або підлуговування;

e) Додавання естераз, гідролаз або комплексоутворюючого агента;

f) Додавання до розчину води і/або співрозчинника; та/або

g) Оптимізації умов реакції шляхом нагрівання і/або перемішування розчину, в результаті чого утворюються поліпшені мікро- або наноемульсії.

У наведеному вище описі пристроїв і способів запропонованого винаходу, також як в наступних модифікаціях і варіантах повинні бути включені не всі характерні особливості, відповідно не всі стадії, повинні бути здійснені, деякі з них є необов'язковими. Далі, в деяких варіантах деякі властивості або стадії модифіковані, відповідно замінені відповідними властивостями або стадіями. Тому послідовність стадій відповідного способу слід спочатку розглядати в алфавітному порядку. У другу чергу має значення числовий суфікс. Наприклад, якщо присутні стадія c і стадія c1, стадію c1 слід здійснювати після стадії c. Іншими словами, стадія c1 буде включена між стадією c і стадією d. Аналогічним чином, якщо в способі присутні стадія c1 і стадія c2, це означає, що стадію c1 необхідно здійснювати перед стадією c2. Іншими словами, стадія c1 включена між стадіями b і c2. Якщо у варіанті a стадія модифікована, відповідно замінена в порівнянні з попереднім варіантом, вона може наприклад в кожному варіанті на різній стадії g. Послідовність зазначених альтернативних стадій слід розглядати в правильному алфавітному порядку. Отже, якщо модифікована стадія g присутня в списку стадій, це означає, природно, що стадія g з іншого варіанту не включена у розглянутий варіант.

У тому випадку, якщо включені необов'язкові стадії, зазначені стадії можуть бути присутніми не в алфавітному порядку. Це не змінює поняття послідовності стадій в алфавітному порядку. Те ж саме стосується до модифікацій у відповідних пристроях запропонованого винаходу. У тих варіантах, в яких передбачені щонайменше дві камери, перерахування стадій способу запропонованого винаходу можна доповнити наступним чином:

g2) Переміщення реакційного розчину з першої камери в другу камерами першого діалізатора через розділову панель, використовуючи методику нанофільтрації, створюючи концентраційний градієнт, хімічний градієнт, пневматичний градієнт, електричний градієнт або їх комбінації. Необов'язково наступні стадії можуть бути включені в зазначені варіанти:

h) видалення асоціатів карбонової кислоти та солюбілізуючої сполуки з фільтрувального розчину за рахунок конвекції акцепторного розчину, що подається через вхідний отвір у вказану другу камеру і надання можливості потоку витікати через вихідний отвір зазначеної другої камери; та

i) видалення очищеного розчину з вказаної другої камери через додатковий вихідний отвір.

Стадії g2), h) та i) можна здійснити після стадії f), як розкрито вище. Дуже важливим застосуванням способу запропонованого винаходу є очищення крові пацієнта від летючих жирних кислот. Тому представницький варіант інтегрованого діалізатора/екстрактора запропонованого винаходу має наступні модифікації, і відповідно додаткові особливості (фіг. 6):

f) Засоби для подачі крові або плазми від зазначеного суб'єкта в зазначену першу камеру (610) діалізатора (603) через вказаний перший вхідний отвір;

g) Насосна система і система перемішування (602), яка забезпечує подачу солюбілізуючої сполуки із зазначеного контейнера (601) і перемішування розчину;

h) Необов'язково зазначена перша камера містить матеріали підкладки (604) на яких імобілізовані гідролізи з метою вивільнення етерифікованих жирних кислот;

i) Перша розділова панель між зазначеною першою камерою другого діалізатора і другою камерою першого діалізатора, що включає розділову мембрану (605) або блок порожнистих капілярів;

j) Засоби для подачі розчину, що містить карбонову кислоту, з вказаної першої камери першого діалізатора у другу камеру першого діалізатора за рахунок створення концентраційного градієнта, хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації;

k) Засоби для перекачування (606) зазначеного фільтраційного розчину з вказаної другої камери в першу камеру другого діалізатора (607);

l) Засоби для видалення асоціатів карбонової кислоти та з'єднання, яке солюбілізує, що проходять через вказану другу розділову панель другого діалізатора (607) за рахунок циркуляції третього порядку;

m) Контейнер для зберігання акцепторного розчину;

n) Засоби для перекачування (612) акцепторного розчину карбонової кислоти з вказаного контейнера для зберігання акцепторного розчину (609) в зазначену другу камеру другого діалізатора;

o) Засоби для видалення акцепторного розчину з карбонової кислоти контейнер для стічних вод (608);

p) Засоби для передачі очищеного розчину, що містить солюбілізуючу сполуку і яка покидає зазначену першу камеру другого діалізатора, у вказаний вхідний отвір вказаної другої камери першого діалізатора; та

q) Засоби для передачі возз'єднаних фракцій крові, які покидають першу камеру першого діалізатора в систему циркуляції крові зазначеного суб'єкта (611).

У наступних бажаних варіантах стандартний діаліз крові передує і/або слід після стадій способу запропонованого винаходу. Перевага полягає в тому, що в одній процедурі об'єднані звичайний діаліз крові, як його зазвичай проводять пацієнтам з нирковою недостатністю, зі спеціальним очищенням крові від летючих жирних кислот. Представницький спосіб застосування такого діалізатора/екстрактора для очищення ex vivo зразка крові від летючих жирних кислот включає додаткові стадії, відповідно, модифікації:

g1) Вивільнення етерифікованих жирних кислот у крові суб'єкта за допомогою гідроліза, імобілізованій на матеріалі підкладки, всередині зазначеної першої камери, в результаті чого відбувається утворення мікро- або наноемульсії;

h) Перекачку фільтраційного розчину з вказаної другої камери в першу камеру другого діалізатора;

i) Подачу розчину, що містить карбонову кислоту, з вказаної першої камери другого діалізатора в другу камеру другого діалізатора через другу розділову панель за рахунок створення концентраційного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації;

j) Видалення асоціатів карбонової кислоти та солюбілізуючої сполуки, які проходять через вказану другу розділову панель за рахунок циркуляції третього порядку;

k) Подачу акцепторного розчину карбонової кислоти з контейнера для зберігання акцепторного розчину в зазначену другу камеру другого діалізатора;

l) Видалення акцепторного розчину з карбоновою кислотою в контейнер для зберігання стічних вод; і

m) Передачу очищеного розчину, що містить солюбілізуючу сполуку, який покидає зазначену першу камеру другого діалізатора, у вхідний отвір вказаної другої камери першого діалізатора.

Поверхня розділу фаз складається з пористих мембран, гелів з порожнечами або без пустот або трубок з пористими стінками. Конфігурація мембран може бути плоскою, або круглою, виконаною у вигляді пакетів, ліній або модулів. Трубки можуть бути єдиними або можуть мати безліч канальців. У кращому варіанті використовують порожнисті камерні капіляри. Розміри їх діаметрів знаходяться між 100 і 300 мкм, і довжина становить величину між 200 і 400 мм. Кількість порожніх камерних капілярів розташованих паралельно, залежить від передбачуваної швидкості потоку крові (плазми). Зазвичай кількість капілярів в діалізаторі становить від 10000 до 40000. Тривалість контакту крові (плазми) з капілярними стінками повинна становити від 2 до 50 секунд. Матеріал поверхні розділу може складатися з неорганічних або органічних матеріалів або їх комбінації. Матеріали перераховані далі (див. глава E, 3. Мембрани). Кращим варіантом є

використання керамічного, полімерного, металевого або вуглецевого матеріалу підкладки. Найбільш кращі оксид алюмінію і полікарбонат. Архітектура матеріалу може бути симетричною або асиметричною, як відомо фахівцям в даній області. Канальці/простори/порожнечі, що перехрещуються можуть мати геометричну або довільну конфігурацію. Діаметри канальців можуть значно відрізнятися, однак, їх величина повинна бути в інтервалі таких значень, щоб забезпечити ультра-, мікро- або нанофільтрації. У кращому варіанті використовують нанофільтраційні мембрани, як розкрито раніше (див. розділ Способи нанофільтрації).

В принципі, одні й ті ж мембрани можна використовувати для фільтрації, діалізу або осмосу. Однак мембрани для діалізу або осмосу повинні бути більш селективними, відповідно, герметичними. Використання гелевих сіток в зазначених структурах підкладок використовують в іншому зручному варіанті. Такі гелі можуть складатися з гідрофільних або органофільних компонентів або з них обох. У кращому варіанті використовують гелі, що демонструють самоасоціацію і демонструють наноструктуровані структури пор або канальців після утворення, відповідно екстракції, розчинником. Екстрактор, використовуваний для біологічних матеріалів, харчових продуктів, скидних розчинів або промислового використання може мати різні розміри вищевказаних компонентів, проте основні блоки однакові.Концентрації карбонових кислот в розчинах, призначених для аналітичних методів або очищення можуть змінюватися в значній мірі. Для оптимальної солюбілізації бажано встановлювати відношення (солюбілізуюча сполука: карбонова кислота) від 1:1 до 4:1 залежно від значення pH та іонної сили.

Більш низьке значення відносини призведе до неповної солюбілізації, а більш високе значення відношення може порушити подальший процес. Однак зміст карбонових кислот може бути зовсім невідомий. Вказану проблему можна вирішити, контролюючи ступінь помутніння водного розчину, відповідно емульсії. Емульсії є мутними, і мініемульсії демонструють помутніння при опроміненні їх ультрафіолетовим світлом. Мікро- та наноемульсії є оптично прозорими. Однак, вимірюючи нефелометричну каламутність за допомогою багатопроменевої системи, можна визначати частинки з розміром від 1 аж до 1000 нм. Тому за розвитком процесу солюбілізації можна стежити, вимірюючи ступінь помутніння. У разі конкретних застосувань можна розрахувати кількість солюбілізуючої сполуки і якої необхідно додати, для досягнення певного ступеня прозорості, необхідного для досягнення необхідного співвідношення між солюбілізуючою сполукою і підлягаючими розчиненню карбоновими кислотами. У разі, якщо зазначені частки не є міцели карбонових кислот, присутніх і які підлягають солюбілізації, може виявитися вигідним відфільтрувати зазначені частинки або видалити їх використовуючи центрифугування.

З іншого боку, можна також використовувати менш складний процес солюбілізації. Більшість солюбілізуючих сполук, таких як аргінін, проявляють незначну токсичність. Крім того, так як вони добре розчинні у фізіологічних концентраціях, їх можна видалити, використовуючи стадії діалізу, відомі фахівцям в даній області.

Тому можна вибрати фіксоване значення концентрації, що досягається за час процесу змішування. Така концентрація повинна бути в інтервалі значень від 100 до 1000 ммоль/л, тому подачу розчину солюбілізуючої сполуки за допомогою інфузійного насоса у відділення змішування можна розрахувати з даних про швидкості потоку крові (плазми) і необхідної концентрації. Типова схема інтегрованого діалізатора/екстрактора представлена на Фіг. 7. Модуль складається з циліндричного картриджа (701). Реакційна камера (702) розташована з боку вхідного отвору потоку, відокремлена від розділової камери (703) площиною A (704), що герметизує. У реакційній камері можуть бути розташовані різні системи для змішування рідин. У даному прикладі зображені хвилясті пластинки (705). Реакційна камера має окремий впускний отвір для солюбілізуючої сполуки (712). Пучок капілярів (706) включає порожнисті мембранні капіляри, що укладений з обох кінців у герметизуючі сполуки так, що вони ізольовані. Мембранні капіляри укладені в герметизуючі з'єднання герметизуючих площин A і B (704, 707), причому їхні кінці відкриті в напрямку реакційної камери (702) і збірної камери (708), відповідно. Герметизуючі площині герметизовані так, що розділова камера (703) відокремлена.

Обидва кінці циліндричного відділення закриті кришкою з входом/виходом і з'єднувальним роз'ємом (709). Зазначене відділення має додаткові вхідний/вихідний отвори (710, 711) розташовані в стінці відділення поблизу від обох герметизуючих площин, які з'єднані з розділювальною камерою. Трубки вхідного/вихідного отворів укладені в сполучні роз'єми (не показані). Матеріал відділення і герметизуючих площин може складатися з полімерів, таких як PU, PA, PE.

Іншим способом очищення крові є гемофільтрація. При цьому кров, що підлягає очищенню, подають під тиском за допомогою системи перистальтичних насосів та клапана, що обмежує потік в екстрактор. Залежно від необхідної фракції фільтрату створюють трансмембранний тиск

аж до 500 мм рт ст, що розраховують за формулою P на вході + P на виході/2 з боку крові - P на вході + P на виході/2 зі сторони фільтрату.

Однак для промислових застосувань можуть знадобитися більш високі тиски. Естерази можуть бути імобілізовані, наприклад, на композитній мембрані, яка складається з полімерних сполучних, таких як полісульфон, полі (тетрафторетилен та полі (вініліденфторидом) і оксиди металів, такі як TiO2, SrO2, HfO2 і ThO2 (WO 1990/15137). Альтернативно, естерази можуть бути ковалентно зв'язані з бі- або поліфункціональними композитами з фосфатними групами між зазначеним композитом і вищевказаними оксидами металів (WO 1999/32549).

Етерифіковані карбонові кислоти не можуть бути солюбілізовані безпосередньо за способом запропонованого винаходу. У багатьох випадках може знадобитися гідроліз карбонових кислот з метою зробити їх придатними для солюбілізації. Це можна здійснити, використовуючи гідролізи, більш конкретно естерази, відповідно ліпази. Існує широке коло такого класу ферментів, що зустрічаються в живих організмах і рослинах. Для використання в крові чи плазмі становлять інтерес естерази, які гідролізують ацильні залишки гліцерину.

Інтерес може представляти гідроліз тільки карбонових кислот моно-, ди- або тригліцеридів із використанням триацилгліцерини-гідролізи (EC 3.1.1.3) і видалення фосфоліпідів. Однак у деяких ситуаціях може бути показане видалення всіх класів етерифікованих карбонових кислот, що можна здійснити, використовуючи відповідні естерази (EC 3.1). У деяких випадках бажаний гідроліз певних жирних кислот, наприклад, транс-жирних кислот, довголанцюгових насичених жирних кислот. Зазвичай, гідроліз довголанцюгових жирних кислот (>12 атомів C) є кращим варіантом способу запропонованого винаходу, якщо його використовують для очищення крові або плазми. Естерази повинні бути імобілізовані на матеріалі підкладки з тим, щоб вони не могли покинути реакційну камеру. Матеріали, придатні для підкладок для іммобілізації ферментів можуть бути тонкими пластинками, сітками, мембранами, трубками, сферами, цеолітами або гелями. Спосіб іммобілізації ферментів залежить від використовуваного матеріалу підкладки та не є предметом винаходу. У кращому варіанті для використання в екстракторах для медичних цілей в якості матеріалу для підкладки використовують оксид алюмінію або оксид титану, з конфігурацією у вигляді блоків, з проміжками між трубками між 100 і 500 мкм, більш переважно між 200 і 400 мкм. Їх поверхні функціоналізовані ферментами. Іншим варіантом є використання мікросфер, виготовлених з PMMA, PEEK, кремнію, силікону або інших матеріалів. Переважний середній діаметр знаходиться між 100 і 500 мкм, найбільш переважно між 200 і 400 мкм. Їх поверхні функціоналізовані ферментами. У наступному кращому варіанті карбонові кислоти та/або тригліцериди вивільняються з фосфоліпідних бульбашок, які несуть зазначені молекули в крові. Переважно формою, що використовується для екстрактора є використання матеріалів, що містять ферменти у вигляді окремих секцій, які можна зберігати окремо від екстрактора. Перевага такої модульної техніки полягає в тому, що в разі потреби зберігання матеріалів, що містять ферменти при певній температурі, зменшується необхідний простір для зберігання. Крім того, у разі втрати ферментативної активності за час процесу обробки, такий компонент можна замінити без необхідності заміни інших компонентів.

Процедури діалізу/екстракції - Варіант II

У наступному кращому варіанті солюбілізуюча сполука іммобілізована на розділовій мембрані або на порожнистих капілярах. Таким чином, діалізатор може бути спрощений і включає наступні частини:

a) засоби для подачі крові від суб'єкта в першу порожнину камери;

b) першу порожнину камери

c) необов'язково імобілізовані ліпази, які використовують для гідролізу жирних кислот і вивільнення жирних кислот, адсорбованих на білках ліпідах або клітинних мембранах або пов'язаних з ними;

d) розділову панель між першою порожниною камери і другою порожниною камери, що включає розділову мембрану або порожнистий капілярний блок, що характеризується тим, що солюбілізуюча сполука іммобілізована на розділовій мембрані або всередині порожнистих капілярів;

e) засоби для подачі реакційного розчину з першої порожнини камери в другу порожнину камери за рахунок створення пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації;

f) другу порожнину камери для отримання фільтрату/діалізату;

g) резервуар для возз'єднання очищеного фільтрату/діалізату з другої порожнини камери із залишковою фракцією крові з першої порожнини камери; та

h) засоби для передачі возз'єднаної фракції крові в систему кровообігу суб'єкта.

Промислове використання: Двокамерні сепаратори

У відповідності з цим винаходом також запропоновано пристрій для видалення жирних кислот з водних розчинів, що утворюються при промисловій обробці сирого масла, промисловій обробці харчових продуктів, при промисловій обробці стічних вод, що містять биоорганічні з'єднання, або у зв'язку з процесами в навколишньому середовищі. Для зазначених застосувань краща двокамерна система, яка включає (Фіг. 8).

a) перший контейнер (801) для отримання водного розчину, що містить жирні кислоти, що містить карбонові кислоти, що безперервно подаються в контейнер з потоку матеріалу, що надходить (803);

b) засоби для додавання розчину солюбілізуючої сполуки в перший контейнер (804) і змішування зазначеного розчину з водним розчином, що містить жирні кислоти за допомогою відповідної системи змішування (805);

c) розділову мембрану між першим контейнером і другим контейнером, що включає розділову мембрану (807) або порожнисту трубку або капілярний блок;

d) засоби для подачі реакційного розчину з першого контейнера в другій контейнер за рахунок створення пневматичного градієнта, електричного градієнта за допомогою електричного поля між катодом (806) і анодом (808), або концентраційного градієнта, хімічного градієнта, або їх комбінації;

e) другий контейнер (802);

f) засоби для видалення асоціатів солюбілізуючої сполуки жирних кислот з фільтратного розчину шляхом видалення фільтрату за рахунок конвекції відповідного акцепторного розчину, що подається через вхідний отвір (809) і надаючи можливість витікання через вихідний отвір (810); та

g) засоби для видалення очищеного розчину з першого контейнера через вихідний отвір (811).

В іншому варіанті вказаного пристрою для видалення жирних кислот з водних розчинів, що утворюються у вищевказаних промислових процесах, вказаної солюбілізуючої сполуки, що іммобілізована на розділовій мембрані або порожнистій трубці або капілярному блоці. Таким чином зазначений пристрій можна спростити, і воно включає наступні частини (Фіг. 9):

a) перший контейнер (905) для отримання водного розчину, що містить жирні кислоти (901), і водного розчину солюбілізуючої сполуки (902) після змішування обох рідин за допомогою відповідної системи змішування (903, 904).

b) розділову мембрану між першим контейнером і другим контейнером, що включає розділову мембрану або блок порожнистих капілярів (906) необов'язково містить зазначену солюбілізуючу сполуку іммобілізовану на розділовій мембрані або всередині порожнистих трубок або з внутрішньої сторони модуля зі спіральною насічкою;

c) засоби для подачі реакційного розчину з першого контейнера в другий контейнер за рахунок створення концентраційного градієнта, хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінацій; та

d) другий контейнер (908), в який поступає реакційний розчин, якому надають можливість залишати камеру через вихідний отвір (909);

e) збірну камеру (907), яка герметизирована щодо першого та другого контейнерів герметизуючими площинами (912, 913), яку перетинають порожнисті трубки або зовнішня сторона модулів зі спіральними насічками; та

f) впускний отвір (911) і випускний отвір (910) збірної камери, що забезпечують здійснення перфузії розчинених речовин через збірну камеру.

Інший варіант ефекту солюбілізації даного винаходу являє собою солюбілізацію і виділення карбонових кислот з олій під час фармацевтичних, хімічних або промислових процесів переробки шляхом рідина-рідинне розділення. Карбонові кислоти можуть бути присутніми у вигляді олії, емульсії (М/В, В/М) або у вигляді системи рідина/рідина. Таким чином зазначений варіант може включати додатково наступні частини:

h) Засоби для змішування розчину, що містить карбонову кислоту і солюбілізуючого сполучення за рахунок нагрівання, обробки ультразвуком, в умовах ламінарного або турбулентного потоку в зазначеній першій камері;

i) Засоби для подачі змішаної емульсії в другу камеру і розділення змішаної емульсії під дією сил гравітації або центрифугуванням;

j) Третю камеру для отримання очищеної олії з другого вихідного отвору другої камери;

k) Четверту камеру для отримання асоціатів карбонової кислоти та солюбілізуючого сполучення з першого вихідного отвору другої камери;

l) Резервуар для водорозчинної кислоти;

m) Засоби для суспендування зазначеної водорозчинної кислоти з вказаного резервуара в зазначену четверту камеру,

n) Засоби для перемішування розчину в зазначеній четвертій камері;

p) П'яту камеру, придатну для фазового розділення під дією сили тяжіння для отримання змішаного розчину з вказаної четвертої камери;

q) Шосту камеру для отримання очищених карбонових кислот з вказаної п'ятої камери;

r) Засоби для подачі очищених карбонових кислот з вказаної п'ятої камери в зазначену шосту камеру;

s) Сьому камеру для отримання розчину, що містить солюбілізуюче сполучення і водорозчинну кислоту, що збираються в донній частини зазначеної п'ятої камери;

t) Засоби для подачі розчину, що містить солюбілізуюче сполучення і водорозчинну кислоту в сьому камеру;

u) Засоби для подачі розчину з сьомої камери через електродіалізний пристрій або іонообмінник для виділення солюбілізуючого сполучення в камеру католіта і доданої водорозчинної кислоти в камеру аноліта;

v) Засоби для подачі розчину з камери католіта у вказаний контейнер для солюбілізуючого сполучення;

w) Засоби для подачі розчину з камери аноліта в резервуар для водорозчинної кислоти;

x) Засоби для подачі очищеного ретінатного розчину після електродіалізу на гідрофільний мембранний фільтр; та

y) Засоби для повторного використання водного фільтрату;

та

необов'язково включає

z) Засоби для суспендування і змішування органічного розчинника з розчином сьомої камери.

Відповідний спосіб застосування такого модифікованого інтегрованого діалізатора/екстрактора включає наступні додаткові, відповідно модифікуючі стадії:

f) Змішування містить карбонову кислоту розчину і солюбілізуючу сполуку за рахунок обробки ультразвуком, умов ламінарного або турбулентного потоку в зазначеній першій камері;

g) Перенесення змішаної емульсії в другу камеру;

h) Розподілу зазначеної змішаної емульсії в зазначеній другій камері під дією сил тяжіння або центрифугуванням;

i) Подачі очищеного олії через другий вихідний отвір другої камери в третю камеру;

j) Суспендування водорозчинної кислоти з резервуара в четверту камеру;

k) Перемішування розчину у четвертій камері;

l) Подачі змішаного розчину з вказаної четвертої камери в п'яту камеру;

m) Здійснення фазового розподілу за рахунок сил тяжіння у зазначеній п'ятій камери розчину, що надходить з четвертої камери;

n) Подачі очищених карбонових кислот з вказаної п'ятої камери в шосту камеру;

o) Подачі розчину, що містить солюбілізуюче сполучення і водорозчинну кислоту, що збирається в донній частини зазначеної п'ятої камери, в сьому камеру;

p) Суспендування і змішування органічного розчинника з розчином в сьомій камері;

q) Подачу розчину з сьомої камери через електродіалізний пристрій для виділення солюбілізуючого сполучення в камеру католіта і доданої водорозчинної кислоти в камеру аноліта;

r) Здійснення електродіалізу розчину з сьомої камери;

s) Подачу розчину з камери католіта у вказаний контейнер для солюбілізованого сполучення;

t) Подачу розчину з камери аноліта в резервуар для водорозчинної кислоти;

u) Подачу очищеного ретінатного розчину після електродіалізу на гідрофільний мембранний фільтр; та

v) Зберігання водного фільтрату для повторного використання.

Крім того переважно, щоб зазначений пристрій для видалення жирних кислот з водних розчинів у відповідності з двома попередніми варіантами додатково включало засоби для іммобілізації естерази, використовуваної для вивільнення жирних кислот, адсорбованих на інших сполуках або пов'язаних з іншими сполуками, присутніми у водному або не водному розчині.

Іншим варіантом ефекту солюбілізації запропонованого винаходу є солюбілізація і виділення карбонових кислот з органічних розчинів, що складаються з білків, амінокислот і інших водорозчинних молекул під час фармацевтичної, хімічної, біологічної або промислової

переробки або за допомогою рідина-рідинного поділу. Такий пристрій можна спростити, і воно включає наступні частини (Фіг. 10):

a) перший контейнер (1001) для отримання розчину, що містить органічну речовину/карбонову кислоту (1009);

b) засоби суспендування розчину зазначеної солюбілізуючої сполуки з контейнера для зберігання (1010) в зазначений розчин і перемішування розчину з першого контейнера з розчином зазначеної солюбілізуючої сполуки, використовуючи систему змішування (1011);

c) засоби для подачі змішаного розчину у другій контейнер (1002)

d) засоби для змішування розчину, що надходить з першого контейнера, з розчином $CaCl_2$ або іншого комплексоутворюючого матеріалу, який надходить з контейнера для зберігання (1003) у другій контейнер (при цьому здійснюючи суспендування за допомогою насоса (1005)), що забезпечує повне змішування двох розчинів, внаслідок відбувається осадження карбонових кислот, солюбілізованих за рахунок солюбілізуючої сполуки;

e) Засоби для фільтрації очищеного органічного розчину, що направляється верх з метою утримання частинок, що випали в осад (1006);

d) Засоби для безперервного механічного видалення осаду (1007);

e) Засоби для перенесення осаду в третій контейнер і промивки перенесеного осаду (1004);

f) Засоби для підкислення осаду в третьому контейнері;

g) Засоби для фазового розділення в третьому контейнері за рахунок органічних розчинників;

h) Засоби для видалення верхньої фази в третьому контейнері, що містить виділені карбонові кислоти;

i) Засоби для переносу очищеного органічного розчину з другого контейнера (1002) в інший контейнер (1008); та

j) Засоби для виділення зазначеної солюбілізуючої сполуки за рахунок електродіалізу, діалізу, використання катіонообмінних смол або комплексоутворення катіонів;

Необов'язково, можуть бути включені наступні додаткові стадії незалежно один від одного:

d1) Засоби для додавання одного або більше з підсилювачів комплексоутворення, агентів, що регулюють значення pH, і/або для додавання органічних розчинників, вибраних з метанолу, хлороформу та діетилового ефіру;

i1) Кошти для здійснення однієї або більше з стадій очищення з метою видалення органічного і/або неорганічного матеріалу все ще присутнього у водному органічному середовищі.

E. МАТЕРІАЛИ, НЕОБХІДНІ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СПОСОБУ ЗАПРОПОНОВАНОГО ВИНАХОДУ

1. Поверхні розділу фаз і їх матеріали

Взагалі, можна використовувати всі типи розділових матеріалів для виділення солюбілізованих карбонових кислот за способом запропонованого винаходу. Так як існує широке коло застосувань, поверхня розділу фаз повинна бути адаптована до відповідних умов. У разі процесів, в яких розмір солюбілізованих карбонових кислот менше, ніж розміри сполук, що підлягають очищенню, можна здійснити класичну фільтрацію з виключенням за розмірами. Чим менше розходження між молекулами в розчині, що підлягає очищенню і карбоновими кислотами, тим більше методик мікро- і нанофлюїдного поділу повинно бути використане. При їх використанні властивості поверхні розділу визначають ефективність розділення. Так як підлягають видаленню карбонові кислоти можуть відрізнятися в залежності від різних застосувань, властивості поверхонь необхідних для високої ефективності можуть відрізнятися. Взагалі мікро- або нанофлюїдні умови забезпечують найкращі умови для виділення на поверхні фазового розділення. Тому матеріали поверхні розділу можуть бути композитними матеріалами, що складаються з матеріалу підкладки, сполучного/заповнюючого матеріалу і функціоналізуючого матеріалу, що складаються з різних комбінацій. Матеріали підкладки можуть бути органічного або неорганічного походження. Приклади перераховані в розділі "Separation Membrane Materials". Сполучні або заповнюючі матеріали можуть бути органічними або неорганічними та їх вибирають із списку, перерахованого в розділі "Separation Membrane Materials". Переважні сполуки, які повинні функціоналізувати поверхню поверхні розділу, що перераховані в розділі "Materials for Surface Functionalisation". Поверхні, що знаходяться в тісному контакті з об'ємом розчину, що підлягає очищенню, можуть пред'являти різні вимоги до поверхневих властивостям, ніж до поверхні розділу фаз. Це може бути справедливим для випадку застосування для очищення крові. Для забезпечення гемосумісності поверхонь, які знаходяться в контакті з кров'ю або плазмою повинна бути покрита матеріалами відомої сумісності. Крім того, може бути бажано іммобілізувати солюбілізуючу сполуку на матеріалах

ділянки реакцій або на поверхню розділу фаз з метою уникнути змішування солюбілізуючих сполук з розчином, що підлягає очищенню або з метою зменшити необхідну кількість солюбілізуючої сполуки. Те ж саме справедливо для використання гідролаз, якщо їх використання необхідно в комбінації зі способом запропонованого винаходу.

2. Гідролізи

Гідролізи є основною групою ферментів (ЕС 3). Вони здатні гідролітично розщеплювати складні ефіри, прості ефіри, пептиди, глікозиди, ангідриди кислот і СС зв'язку. Основну підгрупу гідролаз складають естерази (ЕС 3.1). Естерази являють собою ферменти, які руйнують складноефірний зв'язок на спирт і органічну кислоту (омилення). Серед естераз ліпази (ЕС 3.1.1) складають важливу підгрупу. Ліпази являють собою ферменти, які каталізують гідроліз складноефірних зв'язків нерозчинних у воді ліпідних субстратів, найчастіше тригліцеридів, на дигліцериди, моногліцериди, жирні кислоти і гліцерин. Тому ліпази являють собою підклас естераз. Вони відіграють важливі фізіологічні ролі в розщепленні харчових ліпідів, у перетворенні енергії, що зберігається в зазначених з'єднаннях в доступну.

Промислові застосування ліпаз включають ліпази з грибків і бактерій, які грають важливі ролі в практичних діях людини, таких як старовинне приготування йогурту і при ферментації сиру. У більш сучасних застосуваннях ліпази використовують при хлібопеченні, в пральних порошках і навіть в якості біокаталізаторів для перетворення рослинної олії в паливо. Іммобілізація ліпаз пропонує переваги полегшення відновлення ферментів для повторного використання. У порівнянні з такими способами іммобілізації як адсорбція або інклюзія, ковалентна іммобілізація ліпофільних ферментів відрізняється тою перевагою, що ліпофільну активність можна ліквідувати поверхнево активними агентами. Було продемонстровано, що ліпази можна ковалентно іммобілізувати на вуглецевих трубках, так що їх можна використовувати як твердофазні каталізатори. Інше застосування іммобілізації ліпаз було продемонстровано на органогелях на целюлозній основі. Інші приклади ковалентної іммобілізації ліпаз включають ліпази мікронного розміру на магнітних кульках, на гранулах сефарози і на поліфенілсульфоні.

У відповідності з цим винаходом гідролізи можна використовувати для вивільнення жирних кислот з моно-, ди- або тригліцеридів у крові, тканинах організму, в процесах переробки харчових продуктів або палива і олій. У кращому варіанті використовують естерази. Більш кращі ліпази. Найбільш бажаними є триацилгліцеринліпаза (ЕС 3.1.1.3), фосфоліпаза А2 (ЕС 3.1.1.4), холінестерази (ЕС 3.1.1.8) і ліпопротеїнліпази (ЕС 3.1.1.34).

3. Мембрани

а) Властивості мембран, що використовуються для діалізу

В принципі можна використовувати мембрани, що класифікуються як мікромембрани ультра-НАНОфільтри. Архітектура може бути симетричною або асиметричною, пористою або компактною. Вони можуть складатися з матеріалів, перелічених у розділі "Support Materials or of Polymers" в розділі "Separation Mem-branes Materials". Конфігурації мембран можуть бути плоскими або вони можуть складатися з порожнистих трубок або волокон. Поверхня пересічних пор або канальців і/або поверхня розділу з потоком матеріалу, що надходить можна функціоналізувати речовинами, переліченими в розділі "Materials for Surfce Functionalisation".

У кращому варіанті трансмембранні отвори складаються з циліндричних або сплощених канальців або трубок з невеликими варіаціями діаметрів канальців або трубок (<20 %) з високим порядком перетину з мембраною під прямими кутами до поверхні. Кращим варіантом є використання мембран, що складаються з перпендикулярних нанотрубок або мембранних фільтрів зі зв'язаними ліпідними (подвійними-) шарами або зі структур, подібних плазмовим мембранам, закриваючими поверхню мембрани. Масовий транспорт карбонових кислот можна здійснити, використовуючи концентраційний градієнт, хімічний градієнт, пневматичний градієнт, електричний градієнт або їх комбінації. Дифузійні способи, що використовують концентраційний градієнт, використовують найчастіше. Дифузійну здатність можна підвищити, використовуючи акцепторні середовища, що демонструють більш високий коефіцієнт поділу для речовин, що підлягають очищенню, ніж у донорному розчині.

В принципі в кращому варіанті використовують матеріали з високою здатність до зв'язування органічних аніонів. Переважний клас складають молекули, що містять аміногрупи (первинні, вторинні, третинні, четвертинні), фосфатні групи або кальцій. Такі молекули, відповідно їх структури, повинні мати мінімальні розміри, які повинні бути більше, ніж найменший розмір отворів (канальців) діалізної мембрани або середовища. Якщо розмір молекул менше, зазначені молекули можуть замість цього необоротно іммобілізуватися на матриці. У кращому варіанті використовують поперечно зшитий полістирол з амідною функціональністю, тобто полі (акриламіду-N-пропілтриметиламонійхлорид, полі [(3-

(метакрилоіламіно)пропіл] триметиламонійхлорид). Іншим варіантом є використання макромолекул, подібних циклодекстринам і білкам, тобто альбуміну або білків, що зв'язують жирні кислоти. Такі білки можна легко солюбілізувати або іммобілізувати на матриці. Вибір матеріалів матриці залежить від області застосування. Матеріали можуть складатися з твердих речовин, волокон, сіток, гранул і цеолітів. Переважно використання мікрокульки і цеолітів. Зазначені матеріали можуть складатися з кремнію, металів, кераміки або полімерів. У переважних варіантах використовують алюміній, титан, кремній, поліакрилати, полілактат, полікарбонат, целюлозу і її складні ефіри, ацетат целюлози, полісульфон (PS), поліефірсульфон (PES), поліамід (PA), полівініліденфторид (PVDF), полиакрилонитрил (PAN), поліефірімід (PEI) та/або поліефіркетон (PEEK).

3.1 Мембрани з імобілізованими солюбілізуючими сполуками

У відповідності з цим винаходом також запропоновано розділова мембрана, в якій солюбілізуюча сполука іммобілізована на мембранній поверхні з боку потоку, що надходить. Вираз з боку потоку, що надходить тут позначає ту сторону мембрани, через яку розчин просочується через мембрану. У діалізаторах запропонованого винаходу ця сторона відноситься до першого відділення камери. У двокамерних сепараторах запропонованого винаходу зазначена сторона відноситься до першого контейнера. Сполуки, що солюбілізують можуть бути або безпосередньо імобілізовані на полімері, утворюючому мембрану, або вони можуть бути приєднані за допомогою лінкерних молекул. Такі лінкерні молекули можуть являти собою олігопептиди, що складаються з 1-10 амінокислот, або поліпептиди, що містять аж до декількох сотень амінокислот. Зазначені пептиди ковалентно пов'язані з аргініном і/або іншими солюбілізуючими сполуками. У разі якщо солюбілізуючою сполукою є аргінін або його похідні, іммобілізований аргінін повинен надати вільний доступ до своєї гуанідиногрупи для забезпечення того, щоб могла здійснитися взаємодія запропонованого винаходу з жирною кислотою. В особливо зручному варіанті аргінін іммобілізований всередині пор мембрани. Таке розташування забезпечує проходження вільних жирних кислот поблизу аргініну під час проходження їх через мембрану. Зазначена іммобілізація підвищує ефективність процесу очищення. Тому потрібно використовувати меншу кількість аргініну. Альтернативно, фізичні параметри процесу діалізу можна відповідним чином коригувати. Це може бути особливо вигідним при діалізі крові з метою консервації чутливих компонентів крові.

У відповідності з цим винаходом також запропоновані мембрани, в яких солюбілізуюча сполука іммобілізована на поверхні мембрани з боку потоку, що надходить також як і всередині пор мембрани. У відповідності з цим винаходом запропоновані також порожнисті капіляри, у яких солюбілізуюча сполука іммобілізована всередині капіляра. Залежно від полімеру, з якого виготовлений капіляр, солюбілізуюча сполука може бути іммобілізована способом, аналогічним способу іммобілізації всередині пор мембрани, як було розкрито вище. Переваги зазначеного варіанту вже обговорювалися в попередньому розділі.

Таким чином, даний винахід також відноситься до порожнистих капілярів, що відрізняється тим, що солюбілізуюча сполука іммобілізована всередині капіляра.

3.2 Мембрани з імобілізованими гідролазами

У найбільш зручному варіанті на поверхні тієї сторони розділової мембрани, з якої надходить потік, додатково імобілізовані ліпази. У способі запропонованого винаходу аргінін і/або інші солюбілізуючі сполуки можуть бути імобілізовані або на тій стороні мембрани, куди надходить потік, або всередині пор мембрани, або можуть бути використані обидва варіанти. Перевага зазначеного варіанта полягає в тому, що він не потребує більше ніяких засобів іммобілізації ліпаз. Крім того, тісна близькість між звільненими під дією ліпаз жирними кислотами і іммобілізованим аргініном (або солюбілізуючою сполукою) підвищує ймовірність того, що здійсниться реакція вільної жирної кислоти з аргініном і/або іншими солюбілізуючими сполуками. Зі збільшенням відстані підвищується ймовірність того, що звільнена жирна кислота знову адсорбується на гідрофобній структурі до взаємодії з аргініном або солюбілізуючою сполукою.

3.3 Матеріали розділових мембран

Було показано, що наступні полімери придатні для використання в розділових мембранах: поліолефіни, поліетилен (ПЕНД, ПЕНП, ЛПЕНЩ), фторований етилен, співполімери етилену з бутеном-1, пентеном-1, гексеном-1, сополімери етилену і пропілену, EPR-каучук або EPT-каучук (третій компонент з дієновою структурою та ін.), дициклопентадієн, етиліденнорборнен, метилендметиленгекса-гідронафталін, цис-цис-циклооктадієн-1,5-гексадієн-1,4, гексил-(1-гексенметилгексадієн), сополімер етилену та вінілацетату, спів-полімер етилену і метакрилової кислоти, етилен-N-вінілкарбазол, метакріламід-N,N'-метилен-біс (мет) акриламід алілгліцидиловий ефір, гліциди (мет) акрилат, поліметакрилат, полігідроксіметакрилат,

співполімери стиролу і гліцид илметакрилата, поліметилпентен, поліметилметакрилат метакрілоіл амідо глутамінова кислота), полі (гліцидилметакрилат-со-етилендіметакрилат), співполімер стиролу і полівінілпіролідону і гліцидилметакрилата, суміші стирол-полівінілпіролідону з кросполівідоном, етилен-трифторетиленом, поліпропіленом, полібутеном-1, полі-4-(метилпентен-1), поліметилпентаном, співполімер поліізобутилену, співполімер ізобатилену і стиролу, бутилкаучук, полістирол і модифікований стирол, хлорметилірований стирол, сульфонірований стирол, полі-(4-аміностирол), співполімер стиролу і акрилонітрилу, співполімер стирол-акрилонітрил-бутадієн, співполімер акрилонітрил-стирол-акрилового ефіру, співполімер стиролу і бутадієну, співполімер стиролу і вінілбензола, співполімер стиролу і ангідриду малеїнової кислоти, полідієни цис-транс, 1-2 і 3-4 конфігурацій, бутадієн, ізопрен, очищений природний каучук, співполімер стирол-бутадієн (SBR), трьохблочні полімери (SBS), NBR співполімер акрилонітрилу і бутадієну, полі-(2,3-діметилбутадієн), трьохблочний співполімер полібутадієн, що закінчується циклоаліфатичними вторинними амінами, або-бензаль-L-глутамат або поліпептиди, або N-карбобензоксі-L-лізин, полі (алкенамер)-поліпентенамер, полі-(1-гексенметилгексадієн), поліфенілени, полі (р-ксілілен), полівінілацетат, співполімер вінілацетату та вінілстеарата, співполімер вінілацетату та вінілпівалата, співполімер вінілацетату та вінілхлориду, полівініловий спирт, полівінілформаль, полівінілбутираля, полівініловий ефір, полі (N-вінілкарбазол), полі-N-вінілпіролідон, полі (4-вінілпіридин), полі (2-вінілпіридинійоксид), полі (2-метил-5-вінілпіридин), співполімер бутадієну і (2-метил-5-вінілпіридину), політетрафторетилен, співполімер тетрафторетилену і гексафторпропілена, співполімер тетрафторетилену і перфторпропілвінілового ефіру, співполімер тетрафторетилен-етилен, співполімер тетрафторетилен-трифторнітрозометан, співполімер тетрафторетилен-перфторметилвініловий ефір, співполімер тетрафторетилен-(перфтор-4-ціанобутилвініловий ефір), полі-(трифторхлорметилен), сополі-заходів трифторхлоретилен-етилен, полівініліденфторид, співполімер гексафторізобутилен-вініліденфторид, полівінілфторид, полівінілхлорид, ударостійкий ПВХ з домішками ABS, MBS, NBR, хлорований ПЕ, FVAC або поліакрилати, м'який ПВХ, постхлорірований ПВХ, співполімер полівінілхлорид-вінілацетат, сополімер вінілхлорид-пропілен, співполімер полівініліденхлорид-вінілхлорид-вінілхлорид-вініліденхлорида, співполімер вініліденхлорида-акрилонітрил, поліакрилова кислота, співполімер акрилова кислота-ітаконова кислота, співполімер акрилова кислота-метакрилова кислота, співполімер ефіру акрилової кислоти та акрилонітрилу, співполімер ефір акрилової кислоти-2-хлоретиленвініловий ефір, полі (1,1-дигідро перфтор бутилакрилатом), полі (3-перфторметоксі-1,1-дигідроперфторпропілакрилат), полісульфон, поліакролеїни, поліакриламід, співполімер акрилової кислоти і акриламіду, співполімер акриламідмалеїнової кислоти, співполімер акриламід-гідроксіметилметакрилат, співполімер акриламід-метилметакрилат, співполімер акриламід-метилакрилат, співполімер акриламід-ангідрид малеїнової кислоти, співполімер акриламід-ангідрид метакрилової кислоти, співполімер акриламід-анілін-акриламід, співполімер поліметакриламід, полісульфон, поліакролеїни, поліакриламід, співполімер акрилової кислоти і акриламіду, співполімер акриламідмалеїнової кислоти, співполімер акриламід-гідроксіметилметакрилат, співполімер акриламід-метилметакрилат, співполімер акриламід-метилакрилат, співполімер акриламід-ангідрид малеїнової кислоти, співполімер акриламід-ангідрид метакрилової кислоти, співполімер акриламід-анілін-акриламід, співполімер поліметакриламід, співполімер акриламід (N-акрило-4-карбокси метил-2,2-діметилтіазолідин),співполімер метакрилової кислоти-метакрилонітріл, співполімер метакрилової кислоти-3-фторстірол, співполімер метакрилової кислоти-4-фторстірол, співполімер метакрилової кислоти-3-фторанілід, нітровані співполімери метакрилової кислоти з метакрилової кислоти-3-фторанілідом

або фторстиролом або співполімери метакрилової кислоти з 3,4-ізотіоціанатостиролом, або N-вінілпіролідону з ангідридом малеїнової кислоти, або полівініловим спиртом і поліаліловим спиртом, поліакрилонітрил, співполімер акрилонітрил-2-вінілпіридину, співімер акрилонітрил-метал сульфонати, співполімер акрилонітрил-N-вінілпіролідон, гідроксигрупи що містять ПАН, співполімер акрилонітрил-вінілацетат, співполімер акрилонітрил-акриловий ефір, поліаллільні з'єднання, полідіаллілфталати, політріаллілціанурати, полі-α-цианоакрилат, полідіметиламіноетилметакрилат і співполімери акрилонітрилу, співполімер метилметакрилат-лаурілметакрилат, співполімер Р-ацетамінофен етокси метакрилат-метилметакрилат, співполімер глікодін метилметакрилат-метакрилат, полі-2-гідроксиетилметакрилат, співполімер 2-гідроксиетилметакрилату-метилметакрилат, співполімер гліколдіметакрилат-метакрилат, полі-2-гідроксиетилметакрилат, співполімер 2-гідроксиетилметакрилату-метилметакрилат, співполімер гліколь метакрилат-глікодін метилметакрилат, блокспівполімери і прищеплені співполімери HEMA-стирол, полі-N,NP,P-оксідіфеніленмеллітімід, пол діетиленгліколь біс аллілі

карбонат, аліфатичні поліефіри, поліоксіметилени, поліоксиетилену, поліфтораль, поліхлораль, поліетиленоксид, політететрагідрофуран, поліпропіленоксид, сополімер етиленоксиду і пропіленоксида, співполімер пропіленоксид-алілгліціділовий ефір, поліепіхлоргідрін, співполімер етиленоксидом-епихлоргидрина, полі-1,2-діхлоретилен-етиленоксид, полі 2,2-біс-хлорметил оксациклобутан, епоксидні смоли, біс-фенол-А-дігліціділовий ефір, епоксидовані фенолформальдегід, крезолформальдегід, смоли, зшиті з ангідридами карбонової кислоти, аміни, такі як діетіленамін, ізофорондіаміни, 4,4-діамінодіфенілметан, ароматичні поліефіри, поліфеніленоксиди, поліфенол, феноксісмоли, аліфатичні полі (складні ефіри), полілактид, полігліколід, полі-β-пропіонова кислота, полі-β-D-гідроксибутират, полі-піволактон, полікапролактон, поліетиленгліколь адіпат, поліетиленгліколь себакат, ненасичені поліефіри ангідриду малеїнової кислоти, ангідриду фталевої кислоти, ізофталевї кислоти, терефталевої кислоти або HET кислота з етиленгліколем, 1,2-пропіленгліколь, неопентілгліколем, оксетіліровані бісфенол або циклододекандіол, ненасичені полі (складноефірні) смоли або смоли вінілового складного ефіру, отримані в результаті кополімеризації ненасичених полі (складних ефірів) з стиролом, метакрилатом, віниловими мономерами, вінілацетатом, метилметакрилатом, полікарбонат, полікарбонат бісфенолу А та його похідні і поліефіри, полі (складні ефіри), сегментні полікарбонат бісфенолу А і його похідних і аліфатичні поліефіри, також як аліфатичні полі (складні ефіри) (див. вище),поліетиленгліколь терефталат (PET) поверхнево модифікований, з прищепленою акриловою кислотою або за рахунок часткового гідролізу поверхні PET, поліетиленгліколь терефталат-адипат, поліетиленгліколь терефталат сегментований з поліефірними блоками і аліфатичними полі (складний ефір) блоками і політететрагідрофурановими блоками, полі-р-гідроксибензоат, співполімер гідроксибензойна кислота-гідрохінон, співполімер гідро-ксибензойна кислота-терефталева кислота, співполімер гідрокси-бензойна кислота-р, р-дифеніловий ефір, полівінілпіролідон, співполімер полівінілпіролідон-ангідрид малеїнової кислоти, алкідні смоли гліцерину, триметилпропан, пентаеритрит, сорбіт з фталевої кислотою, янтарною кислотою, малеїновою кислотою, фумаровою кислотою, адипіновою кислотою і жирними кислотами лляної олії, касторової олії, соєвої олії, кокосової олії, аліфатичні полісульфіди-(R-Sx-)= вміст сірки, ароматичні полісульфіди, политі-1,4-фенілен, ароматичний полісульфідний ефір фенолу і тіофену, поліефірсульфон, полісульфо-1,4-фенілен, полі-р-феніленсульфон, поліміни, поліетиленімін, розгалужений поліетиленімін, поліалкіленамін, поліамід,

полігексаметиленадипінамід, полігексаметиленадипінамід, себацінової кислоти, полігексаметилен додекан діомід, політридеканамід брассілової кислоти, версаміди з рослинних олій з діамін та триамінами, поліамід ω-амінокарбонових кислот з α, β, γ, δ-амінокарбоновими кислотами або лактамами, співполімер терефталева кислота-m-амінобензамід, поліамідгідразід, наприклад, ізофталевої кислоти і m-амінобензогідразіда, поліпіперазінамід, наприклад, фумарової кислоти та діметилпіперазіна, полібензімідазоли терефталевої кислоти і тетрамінобензола (заміщеного), або діамінофенілових ефірів і дихлорфенілсульфона (заміщеного і циклізованного), або m-феніленізофталаміда і терефталаміда, поліміди, наприклад, піромеллітового діангідрида, метокси-m-фенілендіаміну, піррон, наприклад, піромеллітового діангідрида і діамінобензідина, ароматичні поліаміди, полі-m-феніленізофталаміл, полі-р-бензамід, полі-р-фенілентерефталамід, співполімер m-аминобензойна кислота-р-фенілендіамін-ізофталева кислота, полі-4,4'-дифенілсульфонтерефталамід з терефталевої кислоти і гексаметилентетраміну, терефталевої кислоти і трім-тілгексаметилендіаміна і 2,4,4-триметил гексаметилендіамін, з терефталевої кислоти, діамінометилен норборнена і ε-капролактаму, з ізофталевої кислоти і лаурінлактама, з ізофталевої кислоти і ді-4-(циклогексиламін-3-метил) метану, з 1,12-декан дикарбонової кислоти та 4,4'-діаміндіциклогексилметана, ароматичних поліамідів з гетероциклами, наприклад, хлориду дикарбонової кислоти, терефталевої кислоти і ізофталевої кислоти, діамін гетероциклів з оксідазолом, триазолом, бітіазолом і бензімідазольними структурами, 3-(р-амінофеніл)-7-аміно-2,4-(1H, 3H)-хіназолін дідона і ізо-фталевої кислоти, поліамінокислоти, полі-метил-L-глутамат, полі-L-глутамінова кислота і т.д., сополіпептиди, наприклад, from глутамінової кислоти і лейцину, глутамінової кислоти і фенілаланіну, глутамінової кислоти і валіну, глютамінової кислоти і аланіну, лізіан і лейцину, р-нітро-D, L-фенілаланіну і лейцину і т.д., полісечовини з диізоціанатів з діамінами та сечовини, поліуретани з аліфатичних і ароматичних диізоціанатів і біфункціональних і трифункціональних, що містять гідрокси полі (складних ефірів) (див. вище).

і аліфатичних поліефірів (див. вище) і необов'язково модифікацій з біфункціональними матеріалами, що містять аміногрупу, що містять гідроксильну групу, що містять і карбоксильну групу, наприклад, гексаметилендіізоціанат, діфенілметандіізоціанат, толуілендіізоціанат 2,4 і 2,6, толідіндіізоціанат, ксілілендіізоціанат, гліцерин, етиленгліколь, пентаерітрідт, 3-

діметиламіно-1,2-пропандіол і вуглеводи, аліфатичні та ароматичні дикарбонові кислоти та їх похідні, o, m, p-фенілендіамін, бензидин, метилен-біс-о-хлоранілін, ρ,ρ'-діамінодіфенілметан, 1,2-діамінопропан, етилендіамін, аміносмоли з сечовини та циклічної сечовини, меланін, тіомочевина, гуанідин, уретан, ціанамід, аміди кислот і формальдегід, також як більш довголанцюжкові альдегіди і кетони, силікони, полідіалкілсілоксан, діарілсілоксан і алкіларіл-силоксани, такі як диметил-, діетил-, діпропіл-, дифеніл-, фенілметилсілоксан, силікони, що містять функціональні групи, наприклад, аллильні групи, γ-заміщені фторсилікони, що містять аміногрупи і вінільні групи, наприклад, амінопропілтриетоксісілоксан, 2-карбоксилпропілметилсилоксан, блок-полімери з діметилсілоксановими секціями і полістирольними або полікарбонатними блоками, триблоксополімери стиролу, бутилакрилату з α,ω-дигідрокси-поліметилсілоксаном, 3,3,3-трифторпропі метилсілоксан, авокан (90 % силікону і полікарбонат), блокспівполімери силікону і полікарбонату, гідрофобні полімери з добавками гідрофільних полімерів, наприклад, полісульфон полівінілпіролідон, целюлоза і похідні целюлози, наприклад, ацетилцелюлоза, перфтор бутирил етилцелюлоза, перфтор ацетилцелюлоза, поліароматичні поліаміни полімери, нітрат целюлози, карбоксиметилцелюлоза, регенерована целюлоза, регенерована целюлоза з віскози та аналогічні похідні целюлози, агарози, полісахариди, такі як карагенан, декстран, манна, фруктозан, хітин, хітозан (етиленгліколю дігліциділовий ефір, хітозон-EDGE), пектин, глюкозаміноглікани, крохмаль, глікоген, альгінової кислоти, і все альгітнові кислоти і галогено-деоксіполісахариди та їх похідні, аміно-окси полісахариди або сульфгідрил-деокси полісахариди та їх похідні, муреїн, білки, наприклад, альбумін, желатин, колаген I-XII, кератин, фібрин і фібриноген, казеїн, білки плазми, молочні білки, кросполівідон, структурні білки з тканин тварин і рослин, соєві білки, білки харчової промисловості.

Для розділових мембран переважні наступні полімери:

Двоокис кремнію, силікони, поліолефіни, політетрафторетилен, полі (складний ефір) уретан, поліефіруретан, поліуретани, поліетилентерефталати, поліметилпентан, поліметилпентен, полісахариди, поліпептиди, поліетилен, полі (складні ефіри), полістирол, полісульфонати, поліпропілен, поліефірсульфон, поліпірроли, полівінілпіролідон, полімолочная кислота, полігліколева кислота, поліорто (складні ефіри), поліароматичні поліаміди, сефароза, вуглеводи, полікарбонат, співполімери акрилатів або метакрилатів і поліамідів, ефір акрилової кислоти, ефір метакрилової кислоти, амід акрилової кислоти, амід метакрилової кислоти, поліакрилонітрил, співполімери етіленгліколькдіакрилата або етиленгліколькдиметакрилата і гліцідилакрилата або гліциділметакрилата і/або аллілгліцидного ефіру, регенерована целюлоза, ацетилцелюлоза, гідрофобні полімери з додаванням гідрофільних полімерів, наприклад, полісульфонполівінілпіролідон, похідні й співполімери вищеперелічених полімерів. Полі (ізогексілціаноакрилат) (PIHCA), полі (ізобутилціаноакрилат) (PIBCA), полі (гексилціаноакрилат) (PHCA), полі (бутилціаноакрилат) (PBCA), полі (2-диметиламіно) етилметакрилат (PDMAEMA), полімоно-метиламіно-етилметакрилат (PMMAEMA), полі-N-триметил-аміноетилметакрилат (PTMAEMC), поліаміноетил-метакрилат (PAEMC), поліаміноетил-метакриламід (PAHMAC), поліаміногексіл-метакрилат (PAHMC), полістирол (PS), полівінілпіролідон (PVP), полівініловий спирт (PVA), полі (молочна-согліколева кислота) (PLGA), поліетиленімін (PEI).

Неорганічні матеріали включають, але ними не обмежуються, метали, такі як алюміній, залізо, магній, мідь, золото, циркон, іридій, титан, цинк, олово, також як їх оксиди,

кремній і його оксиди, також як комплекси кремнію, такі як карбід кремнію (SiC), які можна використовувати окремо або в комбінації з іншими речовинами, такими як нітрид кремнію, нітрид алюмінію, дисилицида молібдену і карбід вольфраму, альтернативно вуглець і його оксиди, також як нітрид бору (BN), карбід бору (B4C).

3.4 Порожнисті пористі капіляри або трубки

Взагалі, всі полімерні або керамічні матеріали також як вуглецеві трубки можна використовувати для виготовлення розділових мембран, як перераховано вище, і аналогічно вони придатні для виготовлення порожнистих капілярів. Матеріали і розміри змінюються в залежності від різних областей застосування.

Для використання в медицині

Довжина полого волокна становить величину між 30 і 500 мм, переважно між 50 і 300 мм. Зовнішній діаметр такого порожнього волокна дорівнює 0,1-1,5 мм, внутрішній діаметр дорівнює 0,01-1 мм і товщина стінок порожнистого капіляра повинна бути 5-200 мм, переважно, 15-50 мкм.

Для промислового використання

Порожнисті волокна або трубки можуть бути довжиною між 150 мм та 2000 мм, переважно між 500 мм і 1000 мм. Зовнішній діаметр таких порожніх волокон або трубок може бути між 1,5 мм і 10 мм, внутрішній діаметр - між 1 мм і 4 мм і товщина стінок порожнистого капіляра повинна бути від 200 мкм до 500 мкм, переважно, від 300 мкм до 400 мкм.

Стінки порожнистих капілярів або трубок можуть містити пори. Пористість внутрішніх і зовнішніх поверхонь порожнистих капілярів або трубок виготовлених для газів мембран, що проникають, знаходиться в інтервалі від 10 до 90 %. Середній діаметр пор становить 0-5 мкм і бажано 0-1,5 мкм. Практично всі полімерні матеріали придатні для виготовлення порожнистих капілярів або трубок. Особливо переважний поліакрилонітрил. Придатні також композитні матеріали, отримані з органогелей і полімерів, також як керамічні, целюлозні і комбіновані із зазначених матеріалів.

4. Матеріали для функціоналізації поверхні

Вибір найбільш відповідного сполучення в значній мірі залежить від підлягаючих виділенню карбонових кислот. Можна використовувати одну чи більше із сполучень. В принципі, мережа Зета-потенціалів поверхні розділу повинна мати позитивний або негативний заряд, і зазначена поверхня повинна володіти органофільними/ліпофільними і гідрофобними властивостями. Сполучення можуть бути органічними або неорганічними, також як можуть бути їх комбінаціями. Вони включають, але ними не обмежуються, аліфатичні або циклічні вуглеводні, також як їх комплексні сполуки, такі як холестерин, холева кислота і її похідні, такі як хенодеоксіхолева кислота і урсодеоксіхолева кислота, тетраефірні ліпіди і їх кон'югати. Найбільш кращі молекули, що мають заряд катіона, подібні циклогептатриенільному катіону, або містять електрофільні замісники, подібні йоду або брому. Далі переважні молекули, що мають аміногрупи (первинні, вторинні, третинні, четвертинні), подібні холіну, етаноламіну, диметиламіну, триетиламіну, бетаїну та їх аналогам. Далі кращими є молекули ароматичних вуглецiв, що містять 2 або більше атома азоту, такі як діазін, такі як імідазол, пурин, піразол, такі як імідазол, інідазол, пурин, піримідин, пірідазін і триазин, такий як атразин, симазин, меламін, більш конкретно 2,4,6-трифенілпірилій, тетрафторборат (2,4,6-TPPT) і 1,3-бензодітіолілій, тетрафторборат (1,3-BDYT), бромбензоілдіазоній-, нітроній-, бензодітіолілій-і трифенілпірилій, тетрафторборат.

Іншими переважними сполуками є аргінін і його похідні, такі як:

5-(діамінометиліденазанійіл)-2-оксопентаноат, відомий як оксоаргінін, (2S)-2-аміно-5-[(N'-метилкарбамімідоіл)аміно] пентанова кислота, відома як омега-метиларгінін; 2-аміно-5-(діамінометиліденаміно)-N-(4-нітрофеніл) пентанамід, відомий як аргінін-4-нітроаніліда; 2-бензамідів-5-(діамінометиліденаміно) пентанова кислота, відома як бензоїл-L-аргінін; (2S)-2-[[(2S)-2-аміно-5-(діамінометиліденаміно)пентаноіл]аміно]-5-(діамінометиліденаміно) пентанова кислота, відома як арініларгінін, 2S)-2-[[(2S)-2-аміно-3-фенілпропаноіл]аміно]-5-(діамінометиліденаміно) пентанова кислота, відома як феніла-ланіларгінін; (2S)-2-аміно-4-(діамінометиліденаміно) бутанова кислота, відома як L-нораргінін; [1-аміно-4-(діамінометиліденаміно)бутил]-гідроксі-оксофосфоній; (2S)-5-(діамінометиліденаміно)-2-[(4-гідроксі-4-оксобутаноіл)аміно] пентанова кислота, відома як сукциніл-L-аргінін; (2S)-2-аміно-5-[[аміно(диметиламіно)метиліден]аміно] пентанова кислота, відома як N,N-диметил-L-аргінін; (2S)-2-(3-амінопропаноіламіно)-5-(діамінометиліденаміно) пентанова кислота, відома як бета-аланіл-L-аргінін, 2-аміно-5-[[аміно-(фосфоноаміно)метиліден]аміно] пентанова кислота, відома як фосфоаргінін; 2-[[(2R)-5-(діамінометиліденазанійіл)-1-оксидо-1-оксопентан-2-іл]азанійіл] пентандіоат, відомий як нопалін; 5 (діамінометиліденаміно)-2-[(1-гідроксі-1-оксопропан-2-іл)аміно] пентанова кислота, відома як октопін; (2S)-2-аміно-5-[[аміно-(гідроксіаміно)метиліден]аміно] пентанова кислота, відома як гідроксіаргінін; (2S)-2-(2 карбоксіетіламіно)-5-(діамінометиліденаміно) пентанова кислота, відома як L-N2-(2-карбоксіетіл)аргінін; [(4S)-4-азанійіл-5-гідроксі-5-оксопентіл]-(діамінометиліден) азаній, відомий як аргінедіум; 4-(діамінометиліденаміно) бутанамід, відомий як АУГМЕНТИН;

і сполуки, що містять аргінін і споріднені аргініну молекули, такі як:

аргінілфенілаланінанілід, 2-(4-амінобутил) гуанідин, відомий як агмантін та його структурні аналоги; 2-(1-амінобутил) гуанідин; гідрохлорид 2-(4-амінобутил) гуанідину; 2-(4-амінобутил)-1-бромогуанідин; 2-(4-амінобутил)-1-хлоргуанідин; 2-(1-амінопропіл) гуанідин; 2-(1-амінопропіл)-1-(діамін-метиліден) гуанідин; 2-(3-амінопропіл)-1-(діамінометиліден) гуанідин; 2-(3-амінопропіл)гуанідин; 4-амінобутил(діамінометиліден)азаній; діамінометиліден-[3-(діамінометиліденаміно)пропіл] азаній; 2-[3-(діамінометиліденаміно)пропіл] гуанідин; 4-(діамінометиліденаміно) бутанамід; 2-(4-амінобутил)-1-(дифторметил)гуанідин; [1-(діамінометиліден) піперидин-1-ий-4-іл] метилазаній; [4-(амінометил)піперидин-1-ий-1-іліден] метандіамін; 3-(2-аміноетил)-2,5-дигідропірол-1-карбоксімідамід;3-(2-аміноетилсульфаніл)-1H-1,2,4-триазол-5-амін; 2-[3-(диметиламіно)пропіл] гуанідин; 3-(2-аміноетил) азетідін-1-

карбоксімідамід; 2-(3-амінопропіл) гуанідин; 4-(амінометил)циклогексан-1-карбоксімідамід; 2-[2,2-біс(сульфаніл)етил] гуанідин; 5-(амінометил) тіофен-3-карбоксімідамід; діамінометиліден-[4-(діамінометиліденазанійіл)бутил] азаній; [аміно-(діамінометиліденаміно) метиліден] бутилазаній, [аміно(бутилазанійіліден) метил]-(діамінометиліден) азаній; бутил (діамінометиліден) азаній;

Крім того фенілаланін і його похідні, такі як:

4-гуанідинофенілаланін; N-гуанідинофенілаланін; (2S)-2-[[(2S)-2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл]аміно]-3-фенілпропанова кислота, відома як аргінілфенілаланін; (2S)-2-аміно-3-[4-[(діамінометиліденаміно)метил]феніл] пропанова кислота; 2-аміно-3-фенілпропангідразид; (2S)-2-[[(2S)-2-аміно-3-фенілпропаноіл]аміно]-5-(діамінометиліденаміно)-N-нафталін-2-ілпентанамід; та поліфемузін I або II.

Крім того, гуанідинів і його аналогічні похідні, такі як сечовина;

2-метилгуанідин; 2-[4-[4-(діамінометиліденаміно)феніл]феніл] гуанідин; 3-(діамінометиліденаміно)-5-[(діамінометиліденаміно)метил] бензойна кислота; (2S)-2-аміно-3-[4-(діамінометиліденаміно)феніл] пропанова кислота; 2-[2-(азокан-1-іл)етил] гуанідин, відомий як санотензін; N-(діаміно-метиліден)-2-(2,6-дихлорфеніл) ацетамід відомий як гуанфацин; 2-[(3-іодофеніл)метил] гуанідин; 2-метилгуанідин; 2-бутил-1-(діамінометиліден) гуанідин; 2-[(E)-[(1 E)-1-(діамінометиліденгідразиніліден) пропан-2-іліден] аміногуанідин; 2-[3-(1H-імідазол-5-іл)пропіл]-1-[2-[(5-метил-1H-імідазол-4-іл)метилсульфаніл]етил] гуанідин; 2-[(3-іоданілфеніл) метил] гуанідин; 2-[іодо(феніл) метил] гуанідин; 2-бензилгуанідин; [(E)-N'-(N'-бензилкарбамімідоіл) карбамімідоіл] азаній; бензил (діамінометиліден) азан; 2-[[4-[(діамінометиліденаміно)метил] еніл]метил] гуанідин; 4-феніл-1,4-дігідро-1,3,5-триазин-2,6-діамін; 2-[[4-[[[аміно-(діамінометиліденаміно)метиліден]аміно]метил]феніл]метил]-1-(діамінометиліден) гуанідин; 2-(2H-тетразол-5-іл)гуанідин; 4-[5-(4-карбамімідоілфеноксі)пентоксил] бензолкарбоксімідамід; 2-[карбамімідоіл (метил)аміно] оцтова кислота відома як креатинін; 4-[2-(4-карбамімідоілфеніл) іміногідразініл] бензолкарбоксімідамід; гідрохлорид 1-ціано-2-метил-3-[2-[(5-метил-1H-імідазол-4-іл) метилсульфаніл] етил] гуанідина; 2-[(Z)-[(1Z)-1-(діамінометиліденгідразиніліден)пропан-2-іліден]аміно] гуанідин; 1-N-[аміно(4-хлоранілін) метиліден]-1-N'-[N'-(4-хлорфеніл)карбамімідоіл] піперазин-1,4-дікарбоксімідамід, метилгліоксалю біс (гуанілгідразон) (відомий як мітогуазон);

і бігуанідини, такі як

3-(діамінометиліден)-1,1-діметилгуанідин, відомий як метформін; (1E)-2-[6-[[аміно-[(E)-[аміно(4-хлоранілін) метиліден]аміно] метиліден]аміно]гексил]-1-[аміно-(4-хлоранілін) метиліден] гуанідин, відомий як хлоргексидин; діметилоктадеціл [3-(триметоксисиліл) пропіл] аммонійхлорид; октадецілгуанідинійхлорид; 1,10-біс(4-хлорфеніл)-1,3,5,10,12,14-гексадіспіро [5.2.5^9.2^(6)]гексадека-2,4,11,13-тетраен-2,4,11,13-тетрамін; гідрохлорид 3,5-диметил-4-фенілдіазенілпіразол-1-карбоксімідаміда; N,N'-діоктадецилгуанідинийхлорид; 2,2,8,8-тетраалкіл-3,4,6,7,8,9-гексагідро-2H-піримідо-[1,2-a]-піримідин; 3-(діамінометиліденаміно) пропанова кислота; 2-[5(діамінометиліденаміно) пентил] гуанідин; 2-[4-(3-амінопропіламіно)бутил] гуанідин: 2-(діамін-метиліденаміно) оцтова кислота; 3-(діамінометиліденаміно) бензойна кислота.

Крім того, аміни, такі як бутанімідамід; гідрохлорид де-канімідаміда; 4-[4-(4-карбамімідоілфеніл) феніл] бензолкарбоксімідамід; N,N-диметил-N'-(4-фенілметоксіфеніл) метанімідамід. Крім того, з амінокислот найбільш переважні фенілаланін, ізолейцин, лейцин, валін, аргінін, лізин, гістидин, триптофан, тирозин, пролін.

Крім того, пептиди, що складаються з однієї або більше із зазначених амінокислот. Найбільш краща "RDG"-пептидна послідовність (Arg-Asp-Glyc);

і білки і макромолекули з відомими ліпофільними властивостями, такі як альбумін, білки, що зв'язують жирні кислоти або володіють властивістю зв'язування жирних кислот, такі як аполіпобілки, лактоглобулін, казеїн. Крім того, циклодекстрини або порфірини і тому подібні сполуки, і речовини, подібні хлорину і корпину.

Аміни та поліаміни, такі як холін (2-гідроксіетил (триметил) азаній); фосфохолін, бетаїн (2-(триметилазанійіл) ацетат); неостигмін; 2-[2,3-бис[2-(тріетілазанійіл)етокси]фенокси] етилтриетилазанійтрифторид; [(2R)-2,4-дигідрокси-4-оксобутил]диметил-(тридейтерометил) азаній відомий як карнітин; 3-гідрокси-4-(триметилазанійіл) бутаноат; 4-азанійілбутил (3-азанійілпропіл) азаній, відомий як спермидин; 3-азанійілпропіл-[4-(3-азанійілпропілазанійіл) бутил] азаній, відомий як геронтін. Крім того, кон'югати пептидів і карбоксилату, такі як (2S)-2,5-біс(3-амінопропіламіно)-N-[2-(діоктадециламіно)ацетил] пентанамід, відомий як трансфектам; 6-аміно-2-[[(2S)-2,5-біс(3-амінопропіламіно)пентаноіл]аміно]-N,N-діоктадецлгексанамід 2-аміно-6-[[2-[3-[4-(3-амінопропіламіно) бутиламіно] пропіламіно] ацетил] аміно]-N,N-діоктадецилгексанамід;

і пептиди, такі як

(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно] ацетил] аміно] бутандіоєва кислота, відома як RGD-пептид; (2S)-2-[[(2S)-2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно] бутандіоєва кислота, діпептіди аргінін-аспарагін, і

поліпептиди, такі як 2-[[2-[[2-[[2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно]-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно]-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно] бутандіоєва кислота; 2-[[2-(2,6-діаміногексаноіламіно)-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно] бутандіоєва кислота; 4-аміно-2-[[2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно]-4-оксобутанова кислота; 2-[[6-аміно-2-[[2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно] гексаноіл] аміно] бутандіоєва кислота, відома як тімотрінан; 2-[2-[[2-[[2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно]-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно] пропаноіламіно] бутандіоєва кислота; 3-[[2-аміно-5-(діамінометиліденаміно) пентаноіл] аміно]-4-[(1-гідрокси-1-оксопропан-2-іл) аміно]-4-оксобутанова кислота; (2R)-2-[[(2S)-2-азанійіл-5-(діамінометиліденазанійіл) пентаноіл] аміно] бутандіоат.

Крім того, білки, такі як альбумін, протамін, желатин, натрійуретичний пептид.

5. Акцепторні/адсорбентні молекули/матеріали

Процес адсорбції визначають як адгезію молекул до поверхні. На підставі природи зв'язку між молекулою і поверхнею явище адсорбції можна поділити на дві категорії: фізичну сорбцію і хімічну сорбцію. При фізичній сорбції не утворюється ніяких хімічних зв'язків, і тяжіння між адсорбентом і адсорбатом засноване тільки на силах міжмолекулярної електростатичної взаємодії, таких як сили Ван-дер-Ваальса. При хімічній сорбції адсорбат прилипає до твердої поверхні за рахунок утворення хімічних зв'язків з вказаною поверхнею. Якщо асоціати карбонової кислоти та солюбілізуючої сполуки адсорбовані в другій порожнині камери чи в другому контейнері, має бути передбачений адсорбент, який придатний для адсорбування зазначених асоціатів. Вказані сполуки і/або матеріали можуть бути природного або штучного походження. Приклади груп адсорбентних матеріалів, які можна використовувати в запропонованому винаході включають, але ними не обмежуються цеоліти, глини, активоване вугілля, активований окис алюмінію, природні та синтетичні полімери, алкани, білки і силікагелі. Матеріали адсорбентів можна використовувати в різних формах, таких як кульки, мембрани, волокна або покриття. Можливі також комбінації різних адсорбентних матеріалів. Цеоліти являють собою макропористі алюмосилікатні мінерали з пористою структурою, які можуть накопичувати широке коло катіонів. Селективні щодо форми властивості цеолітів також є основою для їх використання для молекулярної адсорбції. Вони мають здатність переважно адсорбувати певні молекули, при цьому, виключаючи інші. Приклади цеолітів включають, але ними не обмежуються, аміцит, аналцім, баррерит, беллбергіт, бікітаіт, боггсит, бревстеріт, чабазіт, клиноптилолит, ковлезіт, дачіардіт, едінгтоніт, епістільбіт, еріоніт, фауджазіт, ферріеріт, гарроніт, гісмондін, гмелініт, гоббінсіт, гоннардіт, гузекрекіт, хармоніт, херчеліт, хеландін, лаумонтіт, марікопаліт, маззіт, мерліноіт, мезоліт, монтесоммаіт, морденіт, натроліт, оффретіт, паранатроліт, паулінгіт, пентасил, перліаліт, філліпсіт, полліціт, сколеціт, содаліт, натрійдачіардіт, стеллеріт, стіолбіт, тетранатроліт, томсоніт, чернічіт, ваіракіт, веллсіт, віллхендерсоніт і яагавараліт.

Глини являють собою мінеральні речовини, що складаються з дрібних кристалів двоокису кремнію та окису алюмінію. Мінерали глини підрозділяють на чотири основні групи: групу каолініту, групу монтморилоніту/смектита, групу ілліта і групу хлориту. Приклади глин включають, але ними не обмежуються, каолініт, дікіт, накрит, піропфілліт, тальк, вермикуліт, сауконіт, сапоніт, нонтроніт, монтморилоніт, ілліт, амезіт, баілехлор, бентоніт, чамозіт, каеммеріріт, кукеіт, корундофіліт, дафніт, деллесіт, гоніеріт, німіт, одиніт або точамозіт, пеннініт, паннантіт, ріпідоліт, судоіт і турінгіт.

Активований вуглець, званий також активованим деревним вугіллям або активованим вугіллям, являє собою форму вуглецю, яка була оброблена таким чином, щоб він став вкрай пористим і, тим самим, придбав дуже велику площу поверхні, доступну для адсорбції або хімічних реакцій. На підставі фізичних характеристик розрізняють порошковий, гранульований, екструдований, просочений та покритий полімером вуглець. Силікагель, оксид елемента кремнію, являє собою аморфну, сильно пористу, частково гідратовану форму кремнію. Двоокис кремнію зустрічається в природі, але може бути також отриманий синтетично. Кристалічний двоокис кремнію являє собою ангідрид кремнієвої кислоти, і тому силікагель являє собою полімерну форму кремнієвої кислоти. Крім того, можна використовувати пірогенний двоокис кремнію такий як Aerosil® або філлосилікати, такі як тальк, гекторит і монтморилоніт, також як їх полімерні покриття. Використовують також синтетичні полімери, які складаються з великого числа сильно зшитих мікросфер. Такі мікросітчаті структури забезпечують велику площу поверхні і однорідні за розміром пори. Приклади синтетичних полімерів включають, але ними не

обмежуються, поліакрилат, поліамід, полі (складний ефір), полікарбонат, поліімід, полістирол, акрилонітрилбутадієнстирол, акрилонітрилбутадієнстирол, поліакрилонітрил, полібутадієн, полі (бутилентерефталат), полі (ефірсульфон), поліефіреферкетон, поліетилен, полі (етиленгліколь), полі (етилентерефталат), поліпропілен, полі (метилметакрилат), полі (ефіреферкетон), політетрафторетилен, смоли на основі стирол-акрилонітрилу, полі (триметилентерефталат), поліуретан, полівінілбутираль, полівінілхлорид, полівініліденфторид, полівінілпіролідон).

Переважні полі (метилметакрилат) і поліефіреферкетон. Здатність, що зв'язує можна підвищити за рахунок функціоналізації поверхонь вищевказаних матеріалів. Це можна здійснити, використовуючи молекули, що володіють органофільними властивостями.

Такими властивостями володіють молекули, зазначені в розділі матеріали для функціоналізації поверхні. Їх можна використовувати в переважних варіантах. Переважний клас складають молекули, що містять аміногрупи (первинні, вторинні, третинні, четвертинні), кальцій або магній.

6. Органогелі

Найбільш загальним визначенням для гелю є макроскопічна тверда речовина, рідина, яка не має властивості стаціонарного перебігу. Іншими словами, гель являє собою твердий, желеподібний матеріал, який має властивості в інтервалі від м'яких і слабких до твердих і щільних. Тривимірна структурна сітка зшивок утворює структуру гелю. Органогелі являють собою некристалічні, непрозорі термообратимі тверді матеріали, що складаються з рідкої органічної фази, яка зазнає гелеутворення у вигляді тривимірної зшитої сітки. Властивості органогеля, такі як еластичність і твердість, визначаються його розчинністю і розмірами частинок. Рідка органічна фаза, що желюється низькомолекулярними желювальними агентами, так званими гелеутворюючими агентами. Органогелі часто засновані на самоасоціаціях органічних молекул. На підставі їх характеристик органогелі можна підрозділити на тверді матричні і рідкі матричні органогелі. Тверді гелі представляють собою міцні системи, які утворюють стійкі жорсткі сітки при певній температурі, тоді як рідкі гелі утворені короткочасними сітками. Чи є гелі схожими на тверді речовини, що характеризуються стійкими жорсткими сітками, такими як у вулканізованої гуми, або гелями, схожими на рідини, що характеризуються короткочасними сітками, такими як в невулканізованому природному каучуку, це також можна використовувати для класифікації гелів. Майже всі органічні розчинники можуть бути з успіхом перетворені в гелі, як включають по визначенню аліфатичні й ароматичні вуглеводні, такі як гептан, октан, Нона, декан, бензол, толуол, етилбензол, газолін, гас, мастила та подібні нафтові фракції та галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, метилхлороформ, перхлоретилен, пропілендіхлорид, метиленбромід, етилендібромід, бутилбромід, аллілхлорид і пропаргілбромід або пропаргілхлорид. Майже всі органічні розчинники можуть бути з успіхом перетворені в гелі, як включають по визначенню аліфатичні й ароматичні вуглеводні, такі як гептан, октан, нонан, декан, бензол, толуол, етилбензол, газолін, гас, мастила та подібні нафтові фракції та галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, метилхлороформ, перхлоретилен, пропілендіхлорид, метиленбромід, етилендібромід, бутилбромід, аллілхлорид і пропаргілбромід або пропаргілхлорид. Інші типи органічних рідин також утворювали гелі, такі як мінеральні та рослинні олії, лецитин, полісілоксани, парафіни, нематичні і смектичні рідкокристалічні матеріали, електроліти, рідини що полімеризуються та інші. Органічні рідини утворюють гелі під дією низькомолекулярних органожелаторів або полімерних желаторів. Органожелатори створюють тривимірну мережу за рахунок переплетення нановолокон або нанолент, утворених за рахунок самоорганізації в результаті нековалентних взаємодій, таких як водневі зв'язки, взаємодії Ван-дер-Ваальса, п-укладка і координація.

Завдяки природі внутрішньомолекулярних взаємодій утворювання гелів є термозворотним процесом. Деякі гелеутворюючі агенти можуть перетворювати в гель певні розчинники. Вимогою для процесу гелеутворення є погана розчинність гелеутворюючого агента, оскільки сполука з поганою розчинністю і не схильна до кристалізації найбільш ймовірно буде утворювати гель. Потім розчинник захоплюється в пори сітки і мікрокристали гелеутворюючого агента під дією капілярних сил. Молекули, які можуть функціонувати як LMWG (низькомолекулярний гелеутворюючий агент) включають похідні жирних кислот, похідні стероїдів, похідні антріла, гелеутворюючі агенти, які містять стероїдні і конденсовані ароматичні кільця, амінокислотного типу органогелеутворюючі агенти, змішані типи гелеутворюючих агентів і двокомпонентні системи.

В якості LMWG використовують, наприклад, вуглеводні, галоідалкани, спирти, ацетон, алкани, циклоалкани, гексадекан, циклогексани, толуол, р-ксилол, циклогексанон, дихлоретан, ДМСО, етанол, пропанол, мінеральну олію, гас, хлорбензол, ріпакова олія, етилацетат,

діалкілфталати, ДМФ, DMA, діоксин, силіконову олію, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, CCl_4, ароматичні вуглеводні, піридин, ацетонітрил, кетони, діетиловий ефір, галогеновані алкани, аліфатичні вуглеводні, аліфатичні спирти, аліфатичні аміни, метанол, масла, тетралін, додекан, довголанцюгові аліфатичні вуглеводи, циклоалкани, алкіллаурати, триалкіламіни, метакрилат та інші металеві мила, жирні кислоти, перфторалкілалкани, стероїди, віск, похідні сечовини, циклічні сполуки бісмочевини, терефталамати, холаміди, вуглеводи, гемінітіпа тенсіди, аміди болаформ амінокислот, камфорілтіосемікарбазід, циклопептиди, аміди амінокислот,

камфорілтіосемікарбазід, циклопептиди, аміди амінокислот, білки, такі як альбумін, або білки, що зв'язують жирні кислоти, антраніл, похідні антріла, феназіни, трімезамідтіофени, геліцени, лецитини, гідроксипропілметилцелюлоза, нітроцелюлоза або желатин, макроциклічні гелеутворюючі агенти, циклогексиламіди, циклогексаноли, похідні холестерину, болаамфіфіли, лужні урати, гуанілові кислоти, нуклеозиди, бромфенол синій, конго червоний, деоксіхолати, холати та інші.

Органогелі отримують, додаючи гелеутворюючий агент до розчинника, який повинен утворити гель. Це може відбутися або при додаванні гелеутворюючого агента до розчинника, при перемішуванні розчину і нагріванні його при необхідності, до утворення розчину. При охолодженні відбувається желатинизація (гаряча желатинизація).

Гелеутворюючий агент можна також додати до невеликої кількості розчинника і нагрівати до розчинення, потім додати розчин до розчинника, перемішати і залишити (холодна желатинизація). Органогелі використовують, і вони мають потенціал для використання в ряді застосувань, таких як фармацевтика, для доставки ліків, в косметиці, при консервації творів мистецтва і в дослідженнях.

Здатність органогелей утворювати структури, що самоорганізуються забезпечує їм великий потенціал для застосування в нанотехнологіях. Вчені створили органічні гелеві матеріали, які володіють нанорозмірними пустотами, з'єднаними між собою крізь утворену масу. Вони забезпечують масоперенос, керований капілярними силами. Органогелі можна також використовувати як матрицю для іммобілізації ферментів. Була описана ліпаза, яка була інкапсульована в лецитині, і органогелі на основі мікроемульсій, утворені з гідроксипропілметилцелюлозою або желатином. Інкапсульована ліпаза зберігає свою здатність каталізувати реакції етерифікації. Переважно, використовувати органогелі, що володіють нанопустотами з ліпофільними властивостями. Іншою кращою формою органогеля є препарат ксерогелю.

7. Акцепторні розчини

Акцепторні розчини можуть бути водними, органічними або емульсіями. Водні розчини повинні містити розчинені або імобілізовані акцепторні молекули, як перераховано в розділі 4. Матеріали для функціоналізації поверхні, або акцепторні матеріали, як перераховано в розділі 5. Акцепторні/адсорбентні молекули/матеріали.

Органічні розчини можуть включати алкани, алкени, алкіни, карбонові кислоти, складні ефіри, альдегіди, кетони, ароматичні вуглеводні, моно-, ди-або триацілгліцерини, силіконові масла, органічні розчинники подібні н-гексану, складні ефіри, тететрагідрофуран, кетони, лактони, ацетон, ацетонітрил, нітрометан, нітроаран, диметилформамід, спирт, метилсілани, октаметилциклотетрасилоксан, аміди подібні формаміду, триетиламін.

8. Добавки для отримання солюбілізуючих сполук

Ряд солюбілізуючих сполук, таких як аргінін, протонірується у воді, що визначається їх характеристикою як основами. Досягнуте значення pH залежить від відповідної концентрації. Тому така солюбілізуюча сполука може викликати денатурацію білка або цитоліз, якщо його використовують у високій концентрації.

Оскільки вказані солюбілізуючі сполуки в основному являють собою амфіфільні молекули, вони мають тенденцію до утворення агрегатів в результаті електростатичних взаємодій між негативно зарядженою карбоксігрупою і позитивно зарядженою α-аміногрупою при значеннях pH >8, таким чином, утворюючи полімери. Тому може виявитися бажаним здійснити протонірування розчину запропонованого винаходу з солюбілізуючою сполукою до деякої міри з метою коригування pH розчину. Переважними протоніруючими агентами є коротколанцюгові карбонові кислоти, хлористоводнева кислота (HCl), бромистоводнева кислота (HBr), сірчана кислота, фосфорна кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота, пентанова кислота, лимонна кислота, щавлева кислота, малонова кислота, саліцилова кислота, р-аміносаліцилова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, сульфонова кислота, фосфонова кислота, перхлоркислота, азотна кислота, глюконова кислота, молочна кислота, винна кислота, гідроксімалеінова кислота, піровиноградна кислота, фенілоцтова кислота, бензойна кислота, р-

амінобензойна кислота, р-гідроксібензойна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, азотиста кислота, гідроксіетансульфонова кислота, етиленсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, нафтілсульфонова кислота, сульфанілова кислота, камфорсульфонова кислота, сульфонова кислота, China кислота, мигдальна кислота, о-метилміндальна кислота, гідробензолсульфонова кислота, пікринова кислота, адипінова кислота, Do-толілвінна кислота, тартронова кислота, α-толуілова кислота, (о, m, р)-толуілова кислота, нафтіламінсульфонова кислота, та інші мінеральні кислоти і особливо оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, ацетилсаліцилова кислота та саліцилова кислота, бензойна кислота, аскорбінова кислота, фолієва кислота, або амінокислоти, такі як аспарагінова кислота або глутамінова кислота.

Переважне значення pH для солюбілізації жирних кислот в середовищі знаходиться між 7,4 і 10.

9. Мікро- або наноемульсії

Запропонований винахід також відноситься до мікроемульсій та наноемульсій в гідрофільному розчиннику і особливо в воді, яка містить карбонову кислоту, включаючи карбонові дикислоти, трикислоти, також як жирні тетракислоти і принаймні одну солюбілізуючу сполуку, де зазначена солюбілізуюча сполука містить щонайменше одну амідиногрупу і/або щонайменше одну гуанідиногрупу, і де зазначена сполука має коефіцієнт поділу н-октанол-вода KOW <6,30. Таким чином, мікроемульсія запропонованого винаходу і наноемульсія запропонованого винаходу містять щонайменше одну карбонову кислоту і особливо жирну кислоту і принаймні одну солюбілізуючу сполуку, як тут розкрито. Солюбілізуючі сполуки розкриті вище докладно і зазначені солюбілізуючі сполуки утворюють мікроемульсію або наноемульсію з карбоновою кислотою. Солюбілізуючі сполуки мають переважно те ж саме число атомів вуглецю, як розкрито вище, переважно ту ж саму структуру, що розкрита вище, і переважно являють собою похідні аргініну, як розкрито в описі, мають переважно той же самий інтервал значень pH для реакції солюбілізації, переважно те ж саме молярне відношення карбонової кислоти до солюбілізуючої сполуки і переважно ті ж самі умови реакцій, що розкриті вище для солюбілізуючих сполук взагалі.

Основні характеристики макро- і наноемульсії, як визначено в розділі В.

Суттєвою є спонтанна молекулярна самоасоціація солюбілізуючої речовини і карбонової кислоти, яка виникає в результаті електростатичних сил взаємодії, як було зазначено раніше. Вони складаються з димерів, які відрізняються слабкою тенденцією до агрегації з міцелами. У наноемульсії всі карбонові кислоти можуть бути пов'язані з солюбілізуючою речовиною, створюючи монопластні однофазні емульсії без міцел. Розмір більшості бульбашкових структур, який можна виміряти способом динамічного світлорозсіювання (DLS), виявляється <150 нм для емульсій з молекулярним відношенням 1:1, див. також приклад 12.

При більшій кількості солюбілізуючої сполуки вимірювані бульбашки стають менше. При відношенні 10:1 розмір 98 % бульбашок виявляється <2 нм в діаметрі, і не виявляється агрегатів більш великих ніж 25 нм. Така самоасоціація наночастинок є основною характеристикою наноемульсій. Наноемульсії повністю прозорі і стабільні протягом більш ніж 6 місяців при температурах в інтервалі від -20 до 100 °С. Зниження pH при додаванні кислоти (HCl) зменшує сольватаційну здатність, що можна подолати за рахунок додавання аргініну. Однак величина pH розчину є критичною для наноемульсіфікаційної здатності аргініну, яка знижується при значеннях pH нижче 8. Наступною основною характеристикою використання мікро- або наноемульсії запропонованого винаходу солюбілізуючий/вивільняючий ефект, пов'язаний зі зменшенням поверхневого натягу. Він забезпечує проникнення і заповнюваність нанорозмірних пустот і капілярів. Амфіфільна природа 1:1 агрегатів забезпечує прилипання або адсорбцію на ліпофільних чи гідрофільних речовинах, відповідно твердих речовинах, тим самим змінюючи сили міжфазної взаємодії вищевказаних речовин, відповідно твердих речовин, та/або забезпечуючи розділення молекул зазначеної мікро- або наноемульсії запропонованого винаходу і/або молекул, розчинених у зазначених мікро- або наноемульсіях запрпонованого винаходу всередині або на вищевказаних речовинах, відповідно твердих речовинах, і забезпечуючи сольватацію, зрідження, відділення або конвекцію вищевказаних речовин, відповідно твердих речовин, як показано в прикладах 5, 9 і 10. Рішучою перевагою аргініну або солюбілізуючої сполуки формули I або II є те, що немає необхідності в співрозчиннику для утворювання макро- або наноемульсій. Однак, додавання співрозчинника може підвищити вищеописаний ефект солюбілізації. Мікроемульсії та наноемульсії переважно мають значення pH >7,0 і більш переважно в інтервалі значень pH від 7,0 до 9,0. Проте залежно від середовища, з якої необхідно виділити карбонові кислоти, значення pH мікроемульсій і наноемульсій можуть бути аж до 14, хоча переважно використовувати інтервал значень pH між 7,0 і 8,0, якщо

карбонові кислоти потрібно видалити з крові. Однак, якщо досягається неповна солюбілізація, що можна спостерігати, якщо мікроемульсія або наноемульсія є непрозорою і/або не безбарвною, можна додати додатково солюбілізуючу сполуку або можна підвищити значення pH, або використовувати обидві зазначені можливості до тих пір, поки не утворюються прозорі і в більшості випадків безбарвні мікроемульсії або наноемульсії. Крім того, мікро- або наноемульгірування карбонових кислот можна використовувати для забезпечення, відповідно для прискорення або уповільнення, відповідно, завершення їх хімічних реакцій, як відомо фахівцям в даній області. Неіонні рідини або амфіфільні поверхнево активні агенти були використані для розчинення карбонових кислот для такої мети. Проте до цих пір не було повідомлень про використання аргініну або солюбілізуючих сполук формули I або II для таких змін хімічної реакційної здатності. Було виявлено, що наноемульгірування прискорює хімічні реакції як алкільних, так і карбоксильних груп, що продемонстровано в прикладі 11. Слабкі іонні сили і висока стабільність зазначених емульсій є вирішальними перевагами при порівнянні з іонними або неіонними емульгаторами. Крім того, зазначені емульсії можна використовувати як реагент-специфічних або продукт-специфічних емульгаторів, які можна легко видаляти з солюбілізованих карбонових кислот, також як з органічних реакційних розчинів (Приклад 9).

Креслення

Фіг. 1 являє собою блок-схему процесу солюбілізації і способу виділення запропонованого винаходу.

Фіг. 2 являє собою інтегрований діалізатор/екстрактор для очищення крові від летючих жирних кислот.

Фіг. 3 являє собою обмінний модуль для карбонової кислоти.

Фіг. 4 являє собою інтегрований діалізатор/екстрактор для солюбілізації домішок карбонових кислот, який можна використовувати при промисловій переробці олій.

Фіг. 5 відноситься до електрофоретичної або електростатичної фільтрації або дифузії для виділення, які можна використовувати для способу солюбілізації запропонованого винаходу.

Фіг. 6 являє собою інший варіант інтегрованого діалізатора/екстрактора для очищення крові від летючих жирних кислот.

Фіг. 7 зображує типовий інтегрований діалізатор/екстрактор.

Фіг. 8 являє собою варіант інтегрованого діалізатора/екстрактора, який можна використовувати при переробці сирих олій, при промисловій переробці харчових продуктів, при промисловій обробці стічних вод, що містять біоорганічні сполуки, або в будь-яких інших промислових процесах або процесах пов'язаних з навколишнім середовищем.

Фіг. 9 являє собою варіант спрощеного інтегрованого діалізатора/екстрактора для промислового застосування.

Фіг. 10 являє собою наступний варіант спрощеного інтегрованого діалізатора/екстрактора, який можна використовувати для солюбілізації і виділення карбонових кислот з органічних розчинів, що складаються з білків, амінокислот і інших водорозчинних молекул, під час фармацевтичної, хімічної, біологічної або промислової переробки за допомогою рідина-рідинного поділу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Дослідження можливості видалення жирних кислот з плазми за допомогою діалізу

Неетерифіковані жирні кислоти, хоча і являють собою невеликі молекули, не піддаються діалізу у водному середовищі, так як вони утворюють міцели завдяки своїм низьким значенням CMC, і тому занадто великі, щоб просочитися крізь звичайні мікропори. Спосіб солюбілізації запропонованого винаходу підвищує CMC і забезпечує утворення наноемульсій, що дозволяють ефективно виділити жирні кислоти. Тому, солюбілізовані жирні кислоти присутні у вигляді аніонів. Використання способу солюбілізації запропонованого винаходу для очищення плазми від летючих жирних кислот досліджують в модельній системі діалізу. Зазначена система, складається з осередку діалізатора, з'єднаного з трубками, двох резервуарів і двох перистальтичних насосів. Діалізаторний осередок складається з двох сплощених скляних півсфер з сплощеними краями. Края обох півсфер скріплені з тефлоновим тримачем мембрани за допомогою ущільнювального кільця, за рахунок чого герметизуються порожнини. Тримач діалізної мембрани складається з двох тефлонових О-кілець у яких є виступ і паз для того, щоб можна було вставити мембрану діаметром 47 мм і закріпити зазначену мембрану, стискаючи обидва О-кільця разом. Кожна зі скляних півсфер має свердління біля протилежних полюсів, де змонтована скляна лійка, поєднана зі склом півсфери наконечником, причому її підставу направлено до мембрани. Воронка функціонує як вхідний отвір. Наступний отвір півсфер з'єднаний зі скляною трубкою, що функціонує як вихідний отвір. Вхід і вихід з'єднані PTFE

трубками. Трубка, поєднана з впускним отвором, розділена силіконовою трубкою, складовою частиною перистальтичного насоса. Кінці впускний і випускний трубок з'єднані в PTFE резервуарі, повний обсяг якого становить 200 мл.

Впускна трубка з'єднана з Y-подібним адаптером, який має ущільнювач затискного типу, через який проведений провід датчика тиску в діалізну камеру і закріплений зовні. Дослідження здійснюють в подвійному екземплярі, використовуючи одну з наступних мембран: полікарбонатну 'track-etch', 0,4 мкм (Sato-rius, Germany); поліарілефірсульфонову з відсіканням 10000 Дальтон (Gambro, Germany); PVDF з відсіканням 40 кДальтон (Rhone-Poulenc, France); PTFE, 0,05 мкм (Sartorius, Germany); алюмінійоксидну (Anodisc), 0,02 мкм (Whatman, USA). Для експериментів використовують плазму крові людини. Олеїнову кислоту (технічна ступінь чистоти, Sigma, Germany) додають до одержання 100 ммоль розчину. Отриманий розчин залишають для розчинення при перемішуванні при 37 °С протягом 10 хвилин. Потім додають 100 мл деіонізованої води або розчин аргініну (0,5 моль/л) при відношенню обсягів 1:1. Донорський сайт діалізної системи заповнюють 250 мл вказаного розчину; при цьому намагаються виключити утворення повітряних бульбашок. Акцепторний сайт діалізної системи заповнюють 250 мл 10 % розчину альбуміну. Перистальтичні насоси прокачують об'єм 200 мл/хв через обидві півсфери. Приймають обережності, щоб підтримувати однаковий тиск в обох діалізних камерах, причому різниці між тисками в півсферах вирівнюють за допомогою вентиля, з'єднаного з випускним трубопроводом. Діаліз здійснюють протягом 30 хвилин кожен. Обсяги зразків відбирають після заповнення системи кожні 10 хвилин з донорної та акцепторної сторін. Водні зразки переносять у ізооктан і сушать у потоці азоту. Метилювання здійснюють, додаючи сірчану кислоту, що містить метанол 2 %, і зразок нагрівають протягом 15 хвилин при 70 °С. Зразки знову розчиняють у воді і ізооктані. Органічну фазу виділяють після центрифугування, і аналізують, використовуючи ГХ (газову хроматографію). Результати аналізу показують, що якщо діаліз здійснюють без аргініну, в акцепторному розчині виявляється лише незначна кількість олеїнової кислоти, або її зовсім не виявляється. У разі діалізу, здійснюваного з додаванням аргініну, спостерігається пропорційне збільшення вмісту олеїнової кислоти в акцепторному розчині в порівнянні з її концентрацією в донорному розчині, і збільшення вмісту олеїнової кислоти пропорційне тривалості діалізу. Вказане підвищення виявляється дещо менше, якщо використовують гідрофільні мембрани, такі як целюлозна або поліарілефірсульфонова, і дещо більше, якщо використовують гідрофобні мембрани, такі як PVDF і PTFE мембрани. У наступній серії експериментів досліджують можливості електродіалізу. Для зазначеної мети описаний осередок діалізатора модифікують, поміщаючи в обидві воронки платинові сітки. Їх з'єднують з генератором високої напруги (EasyPhor, Biozyme, Germany) через герметизовані дроти, які підведені до Y-роз'ємів. Діаліз здійснюють, використовуючи ті ж самі мембрани, що і в попередньому експерименті і в тих же самих умовах, але використовуючи різний DC (постійний струм) при фіксованій напрузі 40 Вольт. Зразки готують, як описано раніше. Дослідження повторюють, використовуючи стеаринову кислоту і ліноленову кислоту. Результати, отримані для олеїнової кислоти можна підтвердити.

Висновок: Солюбілізація жирних кислот, пов'язаних з білками плазми, з використанням розчину аргініну, і виділенням жирних кислот за допомогою електродіалізу здійсненна.

Приклад 2

Дослідження сольватації аргініном для аналізу вмісту в плазмі жирних кислот

Неетерифіковані і етерифіковані жирні кислоти мають важливі функції в фізіології. Однак порушення пропорції критичних жирних кислот є патогенним при ряді захворювань, таких як атеросклероз, гіпертонія або цукровий діабет. Тому існує необхідність в їх точному визначенні для запобігання, діагностики і контролю за процесом лікування. Клінічні рутинні аналізи створені тільки для визначення тригліцеридів. Доступні аналітичні способи для визначення вмісту летких жирних кислот у крові є рідкісними і дорогими. Визначення тригліцеридів здійснюють, використовуючи факт відсутності. Однак результат дозволяє тільки оцінити істинний вміст етерифікованих жирних кислот, так як визначають ферментативно вивільнений гліцерин. Так як вміст жирних кислот етерифікованих гліцерином може змінюватися, реальна концентрація є невизначеною. Крім того, не існує універсального способу характеризації жирних кислот у відповідності з їх класифікацією. Здійснюють порівняння результатів для 10 зразків крові між клінічними рутинними способами визначення тригліцеридної фракції, аналітичним способом запропонованого винаходу і порівняльним способом. Для всіх вимірювань кров забирають натщесерце у пацієнта в сивороточну "monovette" (нова система взяття крові вакуумним шприцом з контейнером). Зразки залишають коагулірувати протягом 20 хвилин і центрифугують зі швидкістю 3000 об/хв протягом 15 хвилин. Плазму виділяють і гомогенізують перед тим, як

розподіляють обсяги зразків в 3 пробірки Еппендорфа. В якості внутрішнього стандарту в зразках використовують маргаринову кислоту для ГХ та електрофорезу в наноорганогелі.

Ферментативна стандартна процедура для визначення тригліцеридів

Здійснюють клінічну процедуру у відповідності зі стандартним ферментативним аналізом (Serum Triglyceride Determination Kit, Catalog Number TR0100, Sigma-Aldrich, USA).

Зразки готують таким чином:

Реагент, що не містить гліцерину (0,8 мл) вводять за допомогою піпетки в кожну кювету і додають 10 мл (0,01 л) води і гліцерин в якості стандарту. Потім їх перемішують, обережно перевертаючи, і інкубують протягом 5 хвилин при 37 °С. Реєструють початкове поглинання (IA) контрольного зразка, стандарту та зразка на довжині хвилі 540 нм проти води в якості порівняльного сполучення. У кожну кювету додають відновлений тригліцеридний реагент (0,2 мл), змішують і інкубують при 37 °С ще протягом 5 хвилин. Реєструють кінцеве поглинання (FA) контрольного зразка, стандарту та зразка на довжині хвилі 540 нм проти води в якості порівняльного сполучення. Розраховують концентрації гліцерину, істинних тригліцеридів і всіх тригліцеридів у зразку.

Стадії реакцій представлені таким чином:

Реакції ферментативного аналізу тригліцеридів:

$$\text{Тригліцериди} \xrightarrow[\text{Ліпопротеїн Ліпаза}]{} \text{Гліцерин + жирні кислоти}$$

$$\text{G-1-P} + O_2 \xrightarrow{\text{GPO}} \text{DAP} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{4-AAP} + \text{ESPA} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Хініноміновий барвник} + H_2O$$

Істинна концентрація тригліцеридів у сироватці:

Істинна концентрація тригліцеридів у сироватці (еквіалент триолеїнової концентрації) =

$$\frac{(FA_{\text{зразок}} - (IA_{\text{зразок}} \times F))}{(FA_{\text{стандарт}} - (IA_{\text{бланк}} \times F))} \times \text{Концентрація стандарту}$$

де F=0,81/1,01=0,80

Розрахунки:

Повна концентрація тригліцеридів у сироватці або плазмі

Повна концентрація тригліцеридів у сироватці (еквівалент триолеїнової концентрації) =

$$\frac{(FA_{\text{зразок}} - FA_{\text{бланк}})}{(FA_{\text{стандарт}} - FA_{\text{бланк}})} \times \text{Концентрація стандарту}$$

Гліцерин у сироватці або плазмі:

Концентрація гліцерина (еквівалент триолеїнової концентрації) =

$$\frac{(IA_{\text{зразок}} - IA_{\text{бланк}})}{(IA_{\text{стандарт}} - IA_{\text{бланк}})} \times \text{Концентрація стандарту}$$

Визначення жирних кислот за допомогою ГХ

Зразки для вимірювань за допомогою ГХ екстрагують у відповідності з модифікованим способом Фолча (Folch, Lees & Sloan Stanley, 1957). Коротше, 2 г зразка відважують в скляну колбу; додають 10 мл метанолу + 0,01 % BHT, струшують і осаджують протягом декількох хвилин. Додають CHCU (20 мл), розчин струшують і осаджують протягом декількох годин або протягом ночі в холодильнику в атмосфері N2. Отриманий розчин двічі фільтрують, додають 7 мл KCl і доповнюють аж до 250 мл метанолом. Низькомолекулярну фракцію потім екстрагують, фільтруючи через Na_2SO_4 в чисту, більшого розміру центрифужну ампулу і розчинник випарюють. Потім ліпід переносять у ГХ ампулу, додають в ампулу 0,5 мл гексану + 0,01 % BHT, інтенсивно струшують для розчинення ліпіду, потім, використовуючи пастерівську піпетку, переносять у ГХ ампулу, і ГХ здійснюють у відповідності з наступним протоколом: водні зразки переносять в ізооктан і сушать потоком азоту. Метилювання здійснюють, додаючи метанол, що містить 2 % сірчану кислоту, і нагріваючи зразок протягом 15 хвилин при 70 °С. Зразки знову

розчиняють у воді і ізооктані. Органічну фазу виділяють після центрифугування і аналізують, використовуючи ГХ.

Аналіз жирних кислот за допомогою аналітичного способу запропонованого винаходу

Пристрій для аналізу сконструйовано як розкрито вище. Коротше, донорна камера і аналітична камера розділені щілиною для вміщення розділового середовища. Края щілини мають ущільнення, які дозволяють повністю ізолювати камери і змінну поверхню поділу фаз. Камери для аноліта і католіта розділені на донорну і акцепторну камери, відповідно, розташовані на протилежних сторонах поверхні поділу фаз. Камери аноліта і католіта розділені на донорну і акцепторну камери іоноселективною мембраною. У камерах аноліта і католіта встановлені платинові електроди (Umicor, Germany), які з'єднані з генератором високої напруги (EasyPhor, Biozyme, Germany).

Змінна поверхня поділу фаз складається з PTFE О-кільця з діаметром 2,5 см і глибиною 3 мм, яке заповнене вщерть сумішшю рідкий розчинник-гель. Органогель наготовлюють, використовуючи розкритий усюди спосіб (Suzuki et al.: Two-component Or-ganogelators based on two L-Amino acids: Effect of Combination of L-Lysine with Various L-Amino-Acids on Organogelation behav-iour, Langmuir, 2009, 25, 8579-8585). Після утворення гелю обидві сторони органогеля покривають 'Track-Etched' полікарбонатною мембраною з діаметрами пор 1,0 мкм (Nucleopore, Whatman, USA), яка прикріплена до країв О-кільця. Поверхня розділу фаз ретельно ущільнена в просторі між донорною та акцепторною камерами і цю щільність контролюють. Плазму (1 мл) і 1 мл розчину аргініну (200 ммоль/л) перемішують на вортексі протягом 2 хв, інкубують протягом 5 хв при 40 °С і знову перемішують на вортексі протягом 2 хв. Додають три комерційні ліпази (ліпази А1 і А2 були підшлунковими ліпазами і ліпаза А3 була грибковою ліпазою), розчинені в толуолі, і обережно перемішують протягом 15 хвилин при 37 °С. Зразок зважують до і після відбору піпеткою 100 мкл. Відібраний піпеткою обсяг виливають у донорну камеру аналітичного пристрою. У акцепторну камеру поміщають 100 мкл ацетонітрилу. Анолітну і католітну камери заповнюють розчином аргініну 100 ммоль/л. Протягом 15 хвилин пропускають постійний струм при напрузі 40 Вольт. Вміст акцепторної камери збирають піпеткою і переносять в зонд. Акцепторну камеру промивають іншою порцією 100 мкл ацетонітрилу, який додають до вмісту зонда.

Потім вимірюють вміст жирних кислот, використовуючи FT-NIR spectrometer MPA (спектрометр в ближній інфрачервоній області з Фур'є перетворенням) (Bucker Optic, Germany). На підставі цих вимірювань розраховують вміст жирних кислот у всьому зразку.

Результати: Порівняння результатів, отриманих за допомогою зазначених трьох аналітичних способів, показує, що (1) ферментативний непрямий спосіб визначення тригліцеридів применшує кількісний вміст жирних кислот в крові людини в порівнянні з двома іншими способами, (2) результати, отримані за допомогою аналітичного способу запропонованого винаходи і способу ГХ для визначення повної кількості жирних кислот однакові, і (3) визначення змісту різних жирних кислот за допомогою аналітичного способу запропонованого винаходу демонструє високий ступінь кореляції з результатами, отриманими за допомогою ГХ.

Приклад 3

Дослідження всеочисної здатності аргініну та інших солюбілізуючих сполук для очищення сирих рослинних олій

Сирі рослинні олії містять різні кількості неетерифікованих жирних кислот. Оскільки вказані жирні кислоти знижують стабільність олій, їх видаляють в процесі очищення до вмісту менше 0,5 %. Існують два способи, які використовують при переробці олій: омилення і дистиляція. Під час здійснення зазначених процесів очищення можуть відбутися зміни етерифікованих жирних кислот.

Тому було бажано досліджувати застосовність способу запропонованого винаходу для солюбілізації і виділення неетерифікованих жирних кислот за допомогою аргініну, і проаналізувати вплив зазначених способів на якість етерифікованих жирних кислот. Досліджують сирі олії сої та рапсу. Для зазначеної мети 10 літрів сирої олії виливають в 50 літровий резервуар. Готують 0,5 молярний розчин аргініну, додаючи 871 г аргініну до 10 літрів деіонізованої води. Аргінін залишають розчинятися, повільно обертаючи і нагріваючи розчин при 40 °С протягом 2 годин. Відповідні дослідження здійснюють, використовуючи L-NG-монометиларгінін, аргініносукцинову кислоту, L-канавалін, 2-гуанідиноглутарову кислоту. Зазначені розчини додають до сирої олії, і емульсії перемішують протягом 1 години, при цьому нагріваючи до 40 °С. Потім емульсії залишають осідати протягом 24 годин. Після цього водні фази зливають через гідрофільне сито, яке не пропускає тригліцериди і яке розташоване у конічної нижньої частини резервуару. Водні розчини зважують, і зразки відбирають з органічної і водної фаз. Зразки водних фаз підкислюють сірчаною кислотою до значення pH близько 3.

Зразки органічних фаз виливають у зразкові ампули установки для титрування. До 5 мл органічної фази додають 20 мл суміші етанол/гексан (1:1, об/об) з 3 краплями 1 % фенолфталеїну в етанолі, і перемішують до тих пір, поки розчин не стає повністю прозорим. Потім зразки титрують, використовуючи KOH в етанолі, до появи рожевого відтінку, що вказує на кількість неетерифікованих жирних кислот. Вміст жирних кислот розраховують за формулою

C_{FFA}[ммоль/л] = (V_{KOH}[l]·$C_{кон}$[моль/л])/$V_{обр}$[l]·1000

V_{KOH}/C_{KOH}: об'єм / концентрація витраченого KOH в етанолі

$V_{обр}$: використований об'єм зразка

C_{FFA}: концентрація вільних жирних кислот.

Зразки харчової олії, одержані з того ж джерела, що і сира олія після промислової очистки, аналізують за вмістом у них неетерифікованих жирних кислот. Крім того, зразки з органічних фаз гідролізують і аналізують за допомогою ГХ, як розкрито вище.

Результати: Аналізи показують, що вміст неетерифікованих жирних кислот в сирої олії, який спочатку складав 2,0 і 2,6 % можна знизити до 0,2 і 0,6 % використовуючи спосіб запропонованого винаходу за допомогою рідина-рідинного екстрагування в комбінації wco способом солюбілізації запропонованого винаходу. Значення, отримані для неетерифікованих жирних кислот виявилися незначно менше, ніж значення для зразків після їх промислового видалення. Крім того, порівняння вмісту тригліцеридів жирних кислот за даними ГХ відрізняється від їх вмісту в залежності від способів екстрагування. При порівнянні з жирними кислотами органічної фази вищевказаного рідина-рідинного екстрагування, жирні кислоти олії, очищені способом омилення, демонструють більш низькі концентрації ненасичених жирних кислот, хоча вміст жирних кислот з однаковим числом атомів вуглецю було приблизно однаково. З іншого боку, жирні кислоти олії, очищеного способом дистиляції, демонструють більшу кількість трансізомерів ненасичених жирних кислот, ніж при рідина-рідинному екстрагуванні, також як дещо менший загальний вміст ненасичених жирних кислот.

Приклад 4

Дослідження здатності аргініну розчиняти великі кількості карбонових кислот в сирої і відпрацьованої оліях

У сирої пальмової олії вміст неетерифікованих жирних кислот становить аж до 35 %, і у відпрацьованої олії аж до 40 %. Для комерційного використання неетерифіковані жирні кислоти повинні бути вилучені. Водне екстрагування розчином аргініну здійснюють двічі. 10 л кожної сирої олії змішують з 30 л 0,5 моль/л розчину аргініну в 50 л контейнері. Отриману суміш перемішують протягом 15 хвилин і залишають для поділу на 5 год. Водну фазу зливають. Потім процедуру повторюють, використовуючи 10 л 100 ммоль/л розчину аргініну. Аналогічні експерименти здійснюють з розчинами 1,1-диметилбігуаніду, Arg-Gly-Asp, NG, NG-діметиларгініну, полі-L-аргініну. Аналіз жирних кислот здійснюють за способом прикладу 2. Вміст неетерифікованих жирних кислот в сирої пальмової олії і в відпрацьованої олії складає 33 % і 36 %, відповідно, що знижують до кінцевої концентрації в 0,1 і 0,3 %, використовуючи для екстрагування аргінін. Інші тестовані сполуки продемонстрували зниження до кінцевої концентрації в 0,2-0,5 і 0,4-0,9 %, відповідно.

Висновок: Карбонові кислоти можна видалити з різних олій, використовуючи водні розчини аргініну та порівняльних сполук навіть якщо вони присутні у високій концентрації.

Приклад 5

Дослідження здатності аргініну та інших солюбілізуючих сполук розчиняти карбонові кислоти та інгредієнти сирих олій

Фракції олій з рослин і овочів, що екстрагуються містять не-тригліцериди в різних кількостях, які необхідно видалити для очищення олійних продуктів. Не-тригліцериди включають карбонові кислоти, пігменти, стероли, гліколіпіди, фосфоліпіди, поряд з іншими. З них амфіфіли, такі як фосфоліпіди, карбонові кислоти і гліколіпіди агрегуються в пухирці, які включають в себе інші не-тригліцериди. Зазначені амфіфіли самостійно збираються в тонкі шари і мембрани. Було проведено дослідження того, чи дійсно вплив способу солюбілізації запропонованого винаходу сполук запропонованого винаходу на бульбашки амфіфілів, що містять карбонові кислоти, призводить до видалення зазначених карбонових кислот поряд з амфіфілами, створюючими комплекси з карбоновими кислотами. Сирі соняшникова і кукурудзяна олії інтенсивно перемішують з розчинами аргініну, 4-гуанідинобензойної кислоти, циметидину, полігексаніду і меламіну (100 ммоль/л; 1:1 об/об), відповідно. Фази розділяються спонтанно, що приводить до утворення жовто-зелено-оливкових мутних водних фаз і кремово жовтих олійних фаз. Водні фази підкисляють, використовуючи HCl, і доводячи значення pH до 5. Карбонові кислоти екстрагують, змішуючи з н-гексаном, який видаляють, і аналізують розкритими вище способами. Результати підтверджують присутність жирних кислот в аналітах без істотних розходжень у їх

вмісті між дослідженими речовинами. Решту водні фази далі аналізують, використовуючи BETX (HP-TLC високоефективна тонкошарова хроматографія) (LiChrosphere). Серед речовин, які можна ідентифікувати, присутні: фосфоліпіди, зелені пігменти, токоферол, фітостероли. Повний вміст фосфатів в масляній фазі аналізують, використовуючи FI 6 (99) DGF. Вміст вільних кислот в оліях визначають, використовуючи титрування етанольним розчином KOH. Було виявлено, що більш ніж 90 % неетерифікованих жирних кислот було видалено після першого екстрагування досліджуваними речовинами. Розрахована повна кількість екстрагованих жирних кислот корелює з розрахованою кількістю жирних кислот, виділених з водних фаз, після екстрагування н-гексаном.

Вміст фосфатів у сирих оліях зменшується більш ніж на половину в результаті способу водної екстракції з тестованими речовинами.

Висновок: Солюбілізуючий ефект аргініну та інших солюбілізуючих сполук запропонованого винаходу можна використовувати для вивільнення закомплексованих карбонових кислот на розчини або емульсії олій і амфіфілов, що забезпечують їх екстрагування у водне середовище. Крім того, амфіфіли, що утворюють комплекси з солюбілізованими карбоновими кислотами, можна виділити (у водну фазу) в той же самий час в значній мірі.

Приклад 6

Дослідження здатності аргініну та інших солюбілізуючих сполук вивільняти, розчиняти і екстрагувати комплекси карбонових кислот що утворилися з твердих біологічних матеріалів

Більшість біологічних матеріалів містить неетерифіковані карбонові кислоти, які зазвичай існують у вигляді комплексів з іншими органічними матеріалами. Одним з таких твердих матеріалів є рисові висівки, які містять жирні кислоти і олії в кількості аж до 35 % в розрахунку на суху вагу. Виключно тонко розмелені рисові висівки суспендують в 200 ммоль/л розчинах аргініну, Nω-нітро-L-аргініну, октопіну, 2-гуанідиноглутарової кислоти, і агмантіну, відповідно. Розчини безперервно перемішують протягом 24 годин. Розчини здобувають бежево-сірий колір і у всіх випадках виявляються дуже мутними. Тверду речовину відфільтровують. Водні фази, pH яких складає величину між 8 і 10, разом з використовуваними речовинами екстрагують діетиловим ефіром. Після цього водні розчини підкисляють, використовуючи аскорбінову кислоту, доводячи значення pH до 6. Процеси екстрагування неетерифікованих карбонових кислот, також як їх визначення, здійснюють за способом прикладу 5. Те ж саме проробляють із залишковими водними розчинами.

Результати: Фракції діетилового ефіру, що містять тригліцериди, зазвичай знаходяться в рисових оліях, причому їх вміст значно не відрізняється між використаними речовинами. Вага тригліцеридів відповідає приблизно 10-15 % в розрахунку на суху вагу рисових висівок. Фракції н-гексану містять карбонові кислоти і в залишкових водних фазах можна знайти амфіфіли, такі як фосфоліпіди і гліколіпіди, також як пігменти.

Висновок: Карбонові кислоти часто залишаються в органічних твердих речовинах, які утворюються в результаті переробки харчових продуктів, і які зазвичай існують у вигляді комплексів з фосфоліпідами та іншими ліпідами. Водний розчин аргініну або інших солюбілізуючих сполук здатний вивільнити зазначені закомплексовані карбонові кислоти, тим самим, також зменшуючи адгезію фосфоліпідів і інших ліпідів до твердого матеріалу, і забезпечуючи водний спосіб їх екстрагування.

Приклад 7

Дослідження здатності аргініну розчиняти і екстрагувати агреговані карбонові кислоти в мінеральних оліях

Викопні олії містять значні кількості карбонових кислот, які викликають корозію при їх очищенні. Тому необхідно зменшити вміст карбонових кислот. Найбільш часто зустрічається в мінеральних оліях нафтенова кислота. Досліджують здатність солюбілізуючої сполуки видаляти карбонову кислоту, що міститься у зразку сирої олії. Ця олія була отримана від компанії з процесу промислової переробки олії та її густина складала 0,85 г/см^3. TAN (загальне кислотне число) визначають титруванням KOH. 100 мл сирої олії (містить близько 40 ммоль карбонових кислот) змішують з 200 мл 300 ммоль/л розчину або аргініну або L-2-аміно-3-гуанідинопропіонової кислоти, або L-канаваліну у воді протягом 1 години при 45 °C. Фази кожного з трьох зразків поділяють, використовуючи центрифугування. Після цього масляну фазу змішують з 100 мл 100 ммоль/л розчину у воді або аргініну або L-2-аміно-3-гуанідинопропіонової кислоти, або L-канаваліну, використаних на першій стадії, протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, і фази розділяють, переважно, центрифугуванням. Після цього визначають TAN олійної фази.

Результати: TAN у всіх трьох зразках знижується з 1,8 мг KOH / г до 0,16-0,3 мг KOH / г за рахунок водного екстрагування з солюбілізуючими сполуками.

Висновок: TAN сирої олії можна зменшити, використовуючи солюбілізуючі сполуки. Так як нафтенові кислоти превалює у сирих оліях, можливо помітне її зменшення.

Приклад 8

Дослідження стабільності олій в присутності аргініну та інших солюбілізуючих сполук

Очищену соняшникову олію змішують з розчинами аргініну, варіюючи концентрації і тривалість. Концентрації розчинів відповідають 100, 200, 300 і 500 ммоль аргініну, гістидину, H-Cit-OH цитрулліну, N-ω-гідрокси-L-нораргініну і L-NIL. Їх додають в об'ємному відношенні 1:1. Всі розчини інтенсивно перемішують протягом 60 хвилин, і потім залишають для розділення за рахунок седиментації. По одному зразку кожної концентрації аналізують після 3 годин, потім після 7 днів і ще після 14 днів. Концентрації жирних кислот визначають за способом прикладу 2. При концентраціях 100 і 200 ммоль аргініну концентрація жирних кислот була однаковою у всіх зразках. При концентраціях 300 і 500 ммоль спостерігається незначне підвищення концентрації жирних кислот в залежності від концентрації аргініну та тривалості експонування.

Висновок: Аргінін і інші солюбілізуючі сполуки не гідролізують тригліцериди при низькій або помірній концентрації. Однак при більш високих концентраціях гідроліз може відбуватися в незначному ступені.

Приклад 9

Дослідження здатності солюбілізуючих сполук розчиняти і екстрагувати карбонові кислоти з олії при виробництві палива

Виробництво біодизельного палива засноване на гідролізі етерифікованих карбонових кислот. Найчастіше гідроліз здійснюють гідролізи. Однак зазначені ферменти інгібуються продуктами своїх реакцій. Тому необхідно видаляти гліцерин і карбонові кислоти з активного центру вказаних ферментів. Пристрій для діалізу прикладу 1 використовують для тестування застосовності і ефективності безперервного видалення жирних кислот під час здійснення гідролізу тригліцеридів з соєвого масла. Ліпазу (Novozyme 435) іммобілізують за способом Lee (Lypase Immobilisation on Silica Gel Using Cross-linking Method, D H Lee, C H Park, J M Yeo, and S W Kim, J. Ind. Eng. Chem., Vol. 12, No. 5, (2006) 777-782). 150 мл очищеної соєвої олії і 50 мл розчину або аргініну, або H-гомоаргінін-OH, або полігексаніду (100 ммоль/л) інтенсивно перемішують і заповнюють ними реакційну камеру. Циркуляційна система безперервно перекачує емульсію зі швидкістю, яка не допускає фазового розділення. PTFE фільтр з ексклюзійним розміром 0,4 мкм змонтований у вихідного воронкоподібного отвору донорної/реакційної камери з метою збереження кульок силікагелю в камері, де продовжує циркулювати реакційний розчин. Акцепторну камеру і циркуляційну систему заповнюють 200 ммоль/л розчину реакційно здатної сполуки. Використовують PTFE розділову мембрану, змонтовану між реакційною/донорною та акцепторною камерами. Між реакційною камерою і акцепторною камерою пропускають постійний струм під час процесу гідролізу за способом прикладу 1. Розчин в акцепторній камері безупинно циркулює, і зразки відбирають кожні 10 хвилин. Процес зупиняють після 30 хвилин. 82 % розрахованого вмісту жирних кислот тригліцеридів піддаються гідролізу, що присутні в акцепторній камері. Розчин з акцепторної камери виділяють і підкислюють, використовуючи HCl, до pH=4. Жирні кислоти виділяють екстрагуванням н-гексаном. Виділену гексанову фазу (10 мл) змішують з 2 мл метанолу. Додають Новозім 435, іммобілізований на двоокису кремнію, як розкрито раніше. Реакцію етерифікації зупиняють після 30 хвилин, фільтруючи розчин. Розчин інтенсивно перемішують з 50 ммоль/л розчином солюбілізуючої речовини, використаної на попередній стадії. Органічну фазу виділяють після фазового розділення і направляють в роторний випарник для видалення залишків метанолу і гексану.

Результати: Спостерігається швидке підвищення концентрації жирних кислот в акцепторних розчинах до досягнення плато. У акцепторних розчинах не спостерігають моно-, ди-або тригліцеридів або гліцерину. Жирні кислоти, які повинні пройти в акцепторну камеру, слід очистити від розчинених у воді аніонів, які також пройшли, шляхом підкислення і екстрагування розчинником. Очищені жирні кислоти етерифікують в неводному середовищі за рахунок іммобілізованих естераз. Не перетворені жирні кислоти видаляють, використовуючи водне екстрагування з солюбілізуючими сполуками. Випарювання спирту і розчинника призводить до отримання високо очищеного розчину метилового ефіру жирної кислоти зі ступенем чистоти >98 %.

Висновки: Гідроліз етерифікованих жирних кислот у розчині аргініну здійснимо, що приводить до поліпшення конвекції вільних жирних кислот і, тим самим, умов процесу. Гідролізовані жирні кислоти можна далі очистити, використовуючи розчини солюбілізуючих сполук і переносячи в неводне реакційне середовище для метилетерифікації (тобто для утворення метилового ефіру). Крім того, не реакційно здатні карбонові кислоти можна видалити

на стадії кінцевої очистки, використовуючи водний розчин солюбілізуючих сполук. Високого ступеня чистоти метилові ефіри жирних кислот отримують після випарювання розчинника без необхідності дістіллятівного видалення метилових ефірів жирних кислот.

Приклад 10

Дослідження здатності солюбілізуючих сполук розчиняти погано розчинні речовини у водних розчинах

Багато реакційних субстратів або компонентів реакцій повинні бути присутніми у водному середовищі в незакомплексованій формі, особливо у біологічних системах. Наноемульсифікація речовин підвищує їх доступність біологічним транспортним механізмам і реакціям. Однак багато амфіфільних систем носіїв демонструють біологічну токсичність або низьку біосумісність. Багато хто з солюбілізуючих сполук є біосумісними. Тому емульгуючу здатність мікро- або наноемульсій зазначених сполук і карбонових кислот досліджують у відношенні погано розчинних речовин (мг розчинних у воді) таких як тетрафенілпорфірін (2 мг/л), суданový червоний (не розчиняється), азоксістробін (6,7 мг/л), Софталоціанін (не розчиняється), хлорпрофам (110 мг/л). Досліджувані речовини спочатку розчиняють в органічному розчиннику: тетрафенілпорфірін в діхлорметані (50 мг/мл), суданový червоний в ацетоні (2 мг/мл), азоксістробін в толуолі (50 мг/мл), софталоціанін в ацетонітрилі (2 мг/мл), хлорпрофам в етанолі (50 мг/мл). Наноемульсії (50 мл) олеїнової кислоти (50 ммоль/л) і аргініну (80 ммоль), ліноленової кислоти (50 ммоль) і L-2-аміно-3-гуанідинопропіонової кислоти (100 ммоль), і 12-гідрокси-9-октадеценової кислоти (50 мг) і Nω-нітро-L-аргініну (130 ммоль) розчиняють в органічному середовищі, що містить повністю солюбілізовані речовини. Отримані суміші інтенсивно перемішують. Органічний розчинник випарюють, при цьому повільно перемішуючи при кімнатній температурі або при температурах аж до 50 °С. Додають відповідні наноемульсії до тих пір, поки розчини не стають прозорими, або аж до об'єму 100 мл. Розчини аналізують щодо прозорості та визначають вміст залишкових твердих речовин негайно і через 24 години.

Результати: Досліджені погано розчинні у воді речовини можна емульгувати у водних середовищах за рахунок наноемульгірования після попереднього розчинення у відповідних органічних розчинниках. Наноемульговані речовини, що не містять розчинників приводять до одержання прозорих емульсій без утворювання залишкових твердих речовин.

Висновок: Мікро- і наноемульсії солюбілізуючих сполук і карбонових кислот можуть забезпечити водну мікро- або наноемульсифікацію погано розчинних у воді речовин, створюючи біосумісну транспортну систему або систему носія для таких речовин у водних середовищах.

Приклад 11

Дослідження мікро- або наноемульсифікації карбонових кислот для забезпечення проведення альтернативних хімічних реакцій

Гідрофобні карбонові кислоти необхідно розчинити в розчинниках для забезпечення умов для багатьох хімічних реакцій, таких як пероксидація або полімеризація. Так як багато хто з зазначених реакцій можна вести у водних середовищах, може виявитися вигідною процедура видалення розчинника. Наноемульговані молекули розташовують реагенти досить близько для здійснення реакцій.

Незалежно від того, наноемульговані карбонові кислоти з аргініном або іншими солюбілізуючими речовинами, їх можна використовувати для забезпечення проведення хімічних реакцій, які зазвичай ведуть в органічних розчинниках, їх тестують у двох експериментах. Для доказу здатності мікроемульгованих карбонових кислот реагувати з пероксидами за рахунок ферментативної етерифікації, 200 ммоль 2-етилгексанової кислоти і 4-гуанідиномасляної кислоти (1,5 моль еквівалента) розчиняють в суміші води і ТГФ при кімнатній температурі. Додають третбутилгідропероксид (200 ммоль/л) і обережно перемішують. Отриманий розчин нагрівають до 45 °С і додають суспензію 40 мг ліпази PS з метою забезпечити можливість здійснення реакції конденсації з трет-бутилпероксо-2-етилгексаноатом. Реакцію закінчують через 1 годину. Ступінь перетворення розраховують за кількістю все ще присутньої фракції пероксиду, за способом іодометричного аналізу. Повторні дослідження дають значення ступеня перетворення 65-72 %. Експерименти повторюють, використовуючи агмантін і 6-гуанідиногексанову кислоту. Відповідні ступеня перетворення знаходяться в інтервалі між 55 і 78 %. Наноемульсії, що складаються з 50 ммоль/л періллової кислоти і 60 ммоль/л аргініну в суміші вода/ТГФ (9:1 про: об) змішують із 2 екв. m-CPBA в 3 аліквоти при 25 °С протягом 3 годин, і перемішують протягом додатково 12 годин. Реакційну суміш підкислюють до pH 4, тричі екстрагують $CHCl_3$. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4, випарюють до 10 мл, і досліджують за допомогою ГХ. Вихід за даними ГХ 65 %. Вказану процедуру проводять також з геранієвою кислотою, цитронелловою кислотою, олеїловою кислотою,

лінолевою кислотою, використовуючи аргінін, 1,1-диметилбігуанід і N-ω-гідрокси-L-аргінін в якості солюбілізуючих сполук. Досягнуті виходи в інтервалі між 45 і 85 %.

Висновок: Наноемульговані карбонові кислоти з використанням солюбілізуючих речовин запропонованого винаходу забезпечують проведення хімічних реакцій у водних середовищах без використання розчинників.

Приклад 12

Дослідження розчинності різних карбонових кислот у водному середовищі при використанні аргініну та інших солюбілізуючих сполук

Деякі солюбілізуючі сполуки тестують у водному середовищі у відношенні їх потенційної здатності солюбілізірувать порівняльну жирну кислоту, а саме олеїнову кислоту. Спочатку тестують вплив значення pH на розчинність олеїнової кислоти у водному середовищі. Зазначені тести проводять з метою виключення можливості того, що спостережувана розчинність олеїнової кислоти пов'язана зі змінами pH, і не визначається головним чином взаємодією функціональних груп. Проведені тести показують, що не існує взаємодії між олеїновою кислотою і розчином в інтервалі значень pH 9-12 при кімнатній температурі. Починаючи зі значення pH 13, олеїнова кислота починає розчинятися. При pH 14 додавання олеїнової кислоти приводить до утворення твердого осаду. У наступних тестах олеїнову кислоту змішують з тестованими речовинами в H_2O. Потім, визначають logP і вимірюють pH, і оцінюють розчинність тестованої речовини в H_2O разом з оцінкою взаємодії між олеїновою кислотою і тестованою речовиною відповідно до поданої далі схеми. Готують розчини солюбілізуючих сполук у воді в концентраціях від 6 до 600 ммоль/л, і переважно близько 60 ммоль/л. До водних розчинів солюбілізуючих сполук додають 0,833 моль еквівалента олеїнової кислоти або відповідної карбонової кислоти, і змішують. Розчини залишають на 1 годину і вимірюють pH. У разі неповного розчинення і значення pH нижче 7 по краплях додають 1 М розчин NaOH до тих пір, поки розчин не стане прозорим. Потім суміші перемішують або струшують. З метою забезпечити стабільність отриманих мікро- або наноемульсій, розчин нагрівають протягом 1 години при 60 °C і охолоджують до кімнатної температури. Іншу частину прозорого розчину зберігають протягом ночі при 4 °C і потім знову повертають до кімнатної температури. Після цього розчини знову аналізують щодо утворення твердої речовини, вимірюють вміст залишкового масла, в'язкість, каламутність і DLS. У емульсіях утворюються або міцели або пухирці. Їх розміри і об'єми можуть бути різними. У мікро- і наноемульсіях переважають тільки видимі кластери розміру бульбашок. Відповідний розподіл і відносну кількість можна виміряти способом динамічного лазерного світлорозсіювання (DLS), яке здійснюють для тих зразків, які демонструють поведінку мікро- або наноемульгуючої солюбілізації у відношенні олеїнової кислоти. Для DLS вимірювань використовують лазерний аналізатор розмірів наночастинок Zetasizer Nano S (Malvern (USA)). Всі вимірювання повторюють тричі в нерозбавленому вигляді або у водних розчинах в розведених 1:10 і 1:100. Для вимірів використовують в'язкість води і показник заломлення води. Можна показати, що всі використані солюбілізуючі сполуки викликають солюбілізацію ліпофільних карбонових кислот у воді. Стовпчик "Солюбілізуючі сполуки" в таблиці А вказує на форму солюбілізуючої сполуки, розчиненої у воді. Якщо, наприклад, вказано "гідрохлорид", це означає, що гідрохлоридна сіль розчинена у воді. Однак, при значеннях pH, які використовують для солюбілізації карбонових кислот, солюбілізуюча сполука може вже більше не існувати у формі гідрохлоридної солі. Таким чином, у стовпчику "Солюбілізуючі сполуки" вказаний вихідний матеріал, а не активна форма солюбілізуючої сполуки, яка здатна емульгувати карбонові кислоти у водному середовищі. Максимальна інтенсивність піків: Величину визначають з безпосередніх вимірювань, без зважування обсягу або числа частинок.

Піки представлені відповідно до їх відсотковому вмісту у зразку.

Ставлення максимумів піків: Процентний розподіл розмірів частинок.

Оцінка розчинності:

X = Сполука розчинилася повністю

(X) = Сполука розчинилася частково

((X)) = Сполука не розчинилася (візуальне визначення), але спостерігається зміна значення pH. Тому припускають, що щонайменше невелика частина сполуки розчинилася.

- = не розчинилася.

Оцінка взаємодії між олеїновою кислотою і тестованою речовиною:

X = Взаємодія між олеїновою кислотою і тестованою речовиною (X) = Взаємодія між олеїновою кислотою і тестованою речовиною. У розчині знаходиться значно менше олеїнової кислоти, ніж води.

E = Емульсія

S = Утворення твердого осаду
E, S = Досліджуваний розчин стає мутним з подальшим утворенням твердого осаду.
n.d. не визначалося.

Таблиця А

Солюбілізуюча сполука	Розчинено (H_2O)	log P	pH	Взаємодія з олеїновою кислотою	Середній розмір за інтенсивністю [nm]	Частини [%]
Амінокислоти						
L-2-аміно-3-гуанідинопропіонова кислота, гідрохлорид	X	- 3.8094	11.05	X, E	113	87.2
L-аргінін	X	-3.517	10.20	X, E	145	99.0
L-лізин	X	-3.424	9.56	X, E	133	95.6
L-NIL	X	-3.517	9.12	X, E	349	94.1
H-гомоарг-OH	X	- 4.264	8.66	X, E	107	68.5
Моногідрат гідрохлориду гістидину	X	- 4.367	9.30	X, E	647	81.9
Похідні аргініну						
N-ω-нітро-L-аргінін	X	- 5.2386	11.95	X, E	85.5	46.7
N-ω-гідрокси-L-нораргінін	X	- 3.98584	9.51	X, E.S	325	93.9
Дигідрохлорид метилового ефіру D-аргініну	X	-2.1082	11.35	X, S	n.d.	n.d.
Ацетат N-ω-монометил-L-аргініну	X	- 4.044	8.49	X, E	n.d.	n.d.
Дигідрохлорид NG, NG-діметиларгініну	X	- 3.752	9.45	X, E	22.9	87.4
D-(+)октопін		- 4.0096	6.70	X, E	435	94.7
Гідрат динатрієвої солі аргініноянтарної кислоти	X	-2.50212	9.93	X, E	721	74.6
L-канавалін, вільна основа	X	- 3.98584	8.67 9.04	(X), S, E X, E	n.d.	n.d.
Похідні гуанідинкарбонової кислоти						
Креатин	X	- 0.8842	8.32 10.01	(X), E (X), E	n.d.	n.d.
Гуанідиноцтова кислота	((X))	- 2.387	6.20	(X), E/S	n.d.	n.d.
3-гуанідинопропіонова кислота	X	- 3.765	11.71	X, E	153	64.7
4-гуанідиномасляна кислота	X	- 3.443	10.41	X, E	n.d.	n.d.
4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іламіно) масляна кислота	X	-1.601	8.63/11.5	X, E	627	58.9
(S)-(-)-2-гуанідиноглутарова кислота	X	-3.1378	10.15	X, E	n.d.	n.d.
6-гуанідиноглутарова кислота	(X)	- 3.604	9.01	(X), E	n.d.	n.d.
Гідрохлорид 4-гуанідтинобензойної кислоти	(X)	0.6036	11.19	X, E	n.d.	n.d.
Похідні гуанідину						
Гуанідингідрохлорид	X	-1.03	12.71	X, E	n.d.	n.d.
Сульфатгуанідин	((X))	-1.242	8.25	X, S	n.d.	n.d.
Агматінсульфат	X	-1.811	10.53	X, S	n.d.	n.d.
1,3-ді-о-толілгуанідин	((X))	3.008	n.b.	X, S	723	73.5
Клотіанідин	(X)	- 2.02559	9.81	X, E	153	53.9
Гідрат сульфату N-гуанілсечовини	X	3.541	8.93	X, E	n.d.	n.d.
Циметидин	((X))	0.19022	9.54	X, E	239	67.2
Похідні бігуанідину						
1-(о-толіл) бігуанід	(X)	1.414	11.53	X, E	850	95.5
Хлоргексидин діацетат	(X)	6.18	6.51	X, S	n.d.	n.d.
Хлоргексидин діацетат	(X)	6.18	9.58	X, S	n.d.	n.d.

Гідрохлорид 1,1-диметилбігуанід (97 %)	X	-1.633	9.20	X, E	106	89.4
Гідрохлорид прогуаніл	(X)	2.532	7.66	X, E	n.d.	n.d.
Полімери (** = logP значення розраховані на підставі мономерних одиниць)						
Полігексанід -5 % (2300 до 3100 MB)	X	2.78**	5.61	X, S	n.d.	n.d.
Полігексанід -5 % (2300 до 3100 MB)	X	2.798**	8.61	X, S	n.d.	n.d.
Полі-L-аргінін HCl (70000-150000 MB)	X	-1.32**	11.37	X, S	n.d.	n.d.
Інші сполуки						
Діміназенацетурат (основний)	X	0.90535	8.07	X, S, (E)	426	60.7
Порівняльне сполучення DL-N-ацетилгомолцистеїнтіолактон (основний)	X	- 0.4908	10.70		n.d.	n.d.
Меламін	(X)	- 0.96075	8.25	X, S	n.d.	n.d.
4-(4,6-діамін-2,2-диметил-2H-[1.3.5] триазин-1-іл	(X)	0.2952	11.28	X, E.S	n.d.	n.d.
Порівняльне сполучення сечовина	X	-3	8.59	RT:-60 °C: ((X))	341	96.3
Імідазол	X	-0.67	9.50	X, E/S	244	84.6
Метилімідазол	X	-0.43	8.90	X, E/S	224	96.7
Ді-, три- та тетрапептиди						
Tyr-Arg (Кіоторфінацетат)	X	- 4.0044	8.54	X, E	n.d.	n.d.
Arg-Gin гідрохлорид	X	- 6.5634	8.15	X, E	n.d.	n.d.
Gly-Arg	X	- 5.0644	9.18	X, E	n.d.	n.d.
Arg-Phe	X	- 3.3374	8.39	X, E/S	n.d.	n.d.
Arg-Glu	X	-7.9134	8.83	X, E	191	97.7
Lys-Arg acetate	X	- 5.0554	11.93	X, E	254	89.9
His-Arg	X	- 5.7384	8.39	X, E/S	265	69.0
Arg-Gly-Asp (RGD)	X	- 8.2394	6.04	(X), E	n.d.	n.d.
Arg-Gly-Asp (RGD) - основа	X	- 8.2394	8.25	X, E	220	96.9
Arg-Phe-Ala acetate	X	- 3.595	8.25	X, E	223	90.0
Thr-Lys-Pro-Arg (Tuftsin)	X	- 3.982	8.68	X, E	174	96.3
Gly-Gly-Tyr-Arg	X	- 6.77304	8.57	X, E	n.d.	n.d.
Інші						
Порівняльна сполука Амінофенілоцтова кислота	(X)	0.73	9.23	((X))	n.d.	n.d.
Порівняльна сполука L-глютамін	(X)	-2.05	8.37	((X))	n.d.	n.d.
Порівняльна сполука Gly-Phe	X	-0.65	7.25	((X))	834	86.3
Порівняльна сполука 4-аміномасляна кислота	X	-0.82	8.57	((X))	n.d.	n.d.
Gly-His	X	-2.42	12.1	X, E	n.d.	n.d.

Кожне з наступних солюбілізуючих сполук (A) - (T)L-аргінін (A), L-2-аміно-3-гуанідинопропіонова кислота (B), L-NIL (C), N-ω-нітро-L-аргінін (D), NG, NG-діметиларгінін (E), агматін (F), 1,1-диметилбігуанід (G), L-канавалін (H), аргініноянтарна кислота (I), октопін (J), ηω-монометил-L-аргінін (K), метиловий ефір аргініну (L), N-ω-гідрокси-L-аргінін (M), гістидин (N), H-гомоаргінін-OH (O), L-2-аміно-3-гуанідинопроіонова кислота (P), 6-гуанідиногексанова кислота (Q), N-ω-гідрокси-L-нораргінін (R), 4-гуанідинобензойна кислота (S) і полігексанід (T) використовували для солюбілізації наступних карбонових кислот (I) до (XII): гексадекнова кислота (I), ейкозанова кислота (II), стеаринова кислота (III), докозапентаєнова кислота (IV), бензойна кислота (V), кофеїнова кислота (VI), терефталева кислота (VII), нафтенові кислоти (VIII), перфтороктанова кислота (IX), ейкозапентаєнова кислота (20:5) (X), ліноленова кислота (18:3) (XI) і докозапентаєнова кислота (22:5) (XII). Всі карбонові кислоти можуть бути солюбілізовані з використанням відповідних солюбілізуючих сполук, використаних в кількості 1,5 моль еквівалента при значеннях pH між 8 і 10, що представлено далі у таблиці B:

Таблица B

X: Сполука повністю розчинилась,
(X) Сполука частково розчинилась

	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)	(VII)	(VIII)	(IX)	(X)	(XI)	(XII)
(A)	X	X	X	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X
(B)	X	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(C)	X	X	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X
(D)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(E)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(F)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(G)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(H)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(I)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(J)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(K)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(L)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(M)	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X	X	X	X
(N)	X	X	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X
(O)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(P)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(Q)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X
(R)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(S)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
(T)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб солюбілізації і видалення карбонових кислот з використанням солюбілізуючих сполук з водних або органічних середовищ, емульсій, суспензій, що утворюються при лікарській терапії, в аналітичних методах медицини, в аналітичних методах харчової промисловості, при промисловій переробці продуктів харчування, при промисловій переробці олій, при аналізах олій, при промисловій переробці палива, при модифікації хімічних і фізико-хімічних реакцій, для солюбілізації погано розчинних молекул, в аналітичних методах фармацевтичної чи хімічної промисловості або науки, для видалення карбонових кислот із стічних вод після приватних, комерційних чи промислових чисток, для видалення карбонових кислот з біореакторних процесів, при органожелюванні або наноемульсифікації карбонових кислот, де зазначена солюбілізуюча сполука містить щонайменше одну аміногрупу і/або щонайменше одну гуанідиногрупу і де солюбілізуюча сполука має коефіцієнт розділення суміші н-октанол-вода KOW<6,30, причому застосування зазначеної солюбілізуючої сполуки призводить до мікро- або наноемульсії із зазначених карбонових кислот і забезпечує їх розділення за допомогою комплексоутворення, адсорбції, абсорбції, дифузії, осмосу, діалізу, фільтрації, нанофільтрації, перегонки, флюїдної екстракції рідини або надкритичної флюїдної екстракції, використовуючи градієнт концентрації, термічний градієнт, електричний градієнт, фізико-хімічний градієнт або їх комбінації, і де вказаний спосіб включає наступні стадії:

i) одержання розчину або емульсії, або суспензії, що містять карбонові кислоти;

ii) додавання щонайменше еквімолярних кількостей щонайменше однієї солюбілізуючої сполуки;

iii) виділення солюбілізованих карбонових кислот з розчину або емульсії, або суспензії шляхом фазового розділення, фільтрації, нанофільтрації, діалізу, абсорбції, комплексоутворення, електрофорезу, випаровування, дистиляції та/або екстракції.

2. Спосіб за п. 1, де стадію iii) здійснюють, використовуючи один з наступних способів виділення або їх комбінації: проходження карбонових кислот роздільно або разом з щонайменше однією солюбілізуючою сполукою через розділову мембрану або трубку, або порожнистий капілярний блок під дією концентраційного градієнта, термічного градієнта, фізико-хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації; або здійснення фазового розділення шляхом комбінування двох або більше середовищ, що забезпечують фазовий поділ; або проходження карбонових кислот разом з щонайменше однією солюбілізуючою сполукою

через поверхню розділу фаз, що забезпечує проходження зазначених карбонових кислот та зазначеної щонайменше однієї солюбілізуючої сполуки за рахунок створення концентраційного градієнта, термічного градієнта, фізико-хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації, де поверхня розділу фаз складається з гелю, органогелю або твердого матеріалу, або їх комбінації; або фільтрації карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або нанофільтрації карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або діалізу карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або адсорбції карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або комплексоутворення карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або дистиляції карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку; або виділення карбонових кислот, використовуючи щонайменше одну солюбілізуючу сполуку, шляхом надкритичної рідинної екстракції.

3. Спосіб за п. 1, що включає наступні стадії:

a) одержання зазначеного розчину шляхом зменшення іонної сили, використовуючи комплексоутворення, адсорбцію, виділення або діаліз пов'язаних або непов'язаних катіонів та аніонів;

b) коригування значення pH розчину шляхом додавання кислоти або основи;

c1) коригування молярності солюбілізуючої сполуки таким чином, щоб вона була в інтервалі від 1:10 до 20:1 по відношенню до розрахункової концентрації карбонових кислот, що підлягають солюбілізації; та

d) додавання вказаної солюбілізуючої сполуки у твердій формі або в розчині до зазначеного водного або органічного розчину, що містить карбонові кислоти для утворення мікро- або наноемульсії;

необов'язково включає будь-яку зі стадій:

a1) вивільнення карбонових кислот, пов'язаних за допомогою комплексоутворення або ковалентного зв'язування;

c2) якщо солюбілізуючу сполуку вводять в розчин, то коригування значення pH зазначеного розчину з метою оптимізації сумісності та умов реакції з карбоновими кислотами, що підлягають солюбілізації, використовуючи підкислення або підлуження;

e) додавання естераз, гідролаз або комплексоутворюючого агента;

f) додавання до розчину води та/або співрозчинника; та/або

g) оптимізація умов реакції шляхом нагрівання та/або змішування розчину, в результаті чого утворюється або поліпшується мікро- або наноемульсія.

4. Спосіб за п. 3, що включає додаткові стадії після стадії g):

g2) подачу реакційного розчину з першої камери в другу камеру першого діалізатора через розділову панель, використовуючи спосіб нанофільтрації, за рахунок створення концентраційного градієнта, хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінацій;

необов'язково включає стадії:

h) видалення асоціатів карбонової кислоти та солюбілізуючої сполуки з фільтраційного розчину за рахунок конвекції акцепторного розчину, що подається через вхідний отвір у вказану другу камеру і надання можливості витікати через вихідний отвір зазначеної другої камери; та

i) видалення очищеного розчину з вказаної другої камери через наступний випускний отвір.

5. Спосіб за п. 3, де водний розчин являє собою ex vivo зразок крові суб'єкта, з крові якого необхідно видалити мікро- та/або наноемульсії жирних кислот, додатково включає наступні стадії g1) - m) після стадії g):

g1) вивільнення етерифікованих жирних кислот у крові суб'єкта, використовуючи гідролази, іммобілізовані на матеріалі підкладки всередині першої камери, в результаті чого утворюються мікро- або наноемульсії;

h) перекачування фільтраційного розчину з другої камери в першу камеру другого діалізатора;

i) подачі розчину, що містить карбонову кислоту, з вказаної першої камери другого діалізатора в другу камеру другого діалізатора через другу розділову панель за рахунок створення концентраційного градієнта, хімічного градієнта, пневматичного градієнта, електричного градієнта або їх комбінації;

j) видалення асоціатів карбонової кислоти та солюбілізуючої сполуки, що проходять через вказану другу розділову панель, за рахунок циркуляції третього порядку;

к) перекачування акцепторного розчину карбонової кислоти з контейнера для зберігання акцепторного розчину в зазначену другу камеру другого діалізатора;

l) видалення акцепторного розчину з карбоновою кислотою в контейнер для зберігання стічних вод; і

m) повернення очищеного розчину, що містить солюбілізуючу сполуку, що покидає зазначену першу камеру другого діалізатора, на вхідний отвір вказаної другої камери першого діалізатора.

6. Спосіб за п. 5, де спосіб поєднаний з діалізом, гемофільтрацією, гемоперфузією, виділенням плазми, центрифугуванням, плазмаферезом, каскадною фільтрацією і термофільтрацією.

7. Спосіб за п. 5 або 6, де ефективність виділення підвищують шляхом додаткового гідролізу етерифікованих жирних кислот, посиленням ліполізу та/або використання сайту аспірації центральної венозної крові для очищення крові.

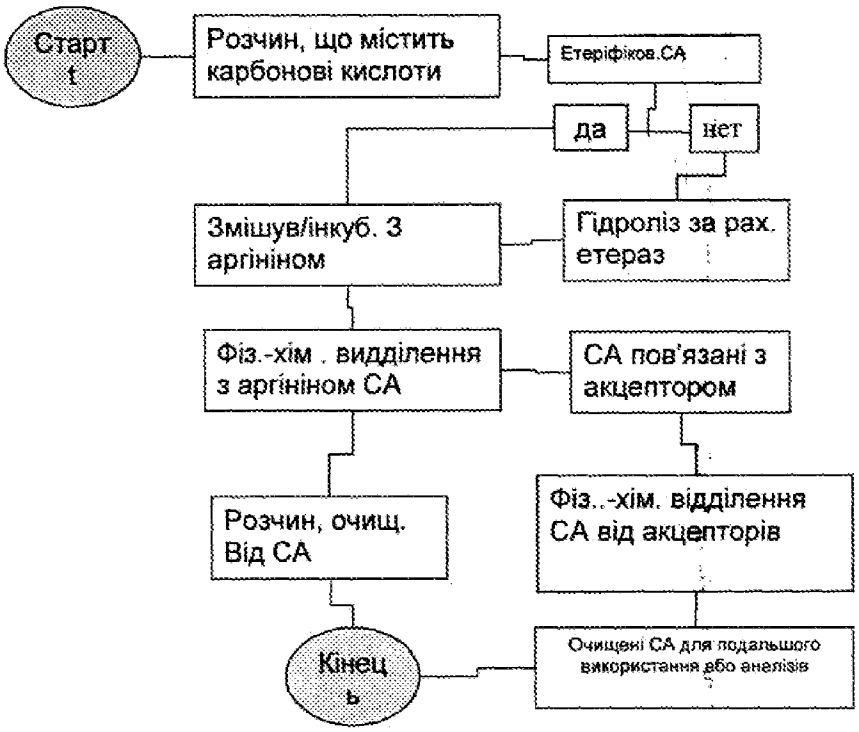
8. Спосіб за будь-яким з пп. 5-7, де медичні показання для застосування зазначеного способу вибирають з цукрового діабету, метаболічного синдрому, надмірної ваги, ожиріння, артеріальної гіпертонії, гіпертригліцеридемії, гіперхолістеринемії, гіперурінемії, целюліту, атеросклерозу, жирового метаморфозу печінки, ліпоматозу, шлуночкової екстрасистолії, шлуночкової тахікардії і суправентрикулярної фібриляції.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де підлягає очищенню розчин, одержаний з рослин, живих організмів, викопних матеріалів, природних або синтетичних реакційних сумішей.

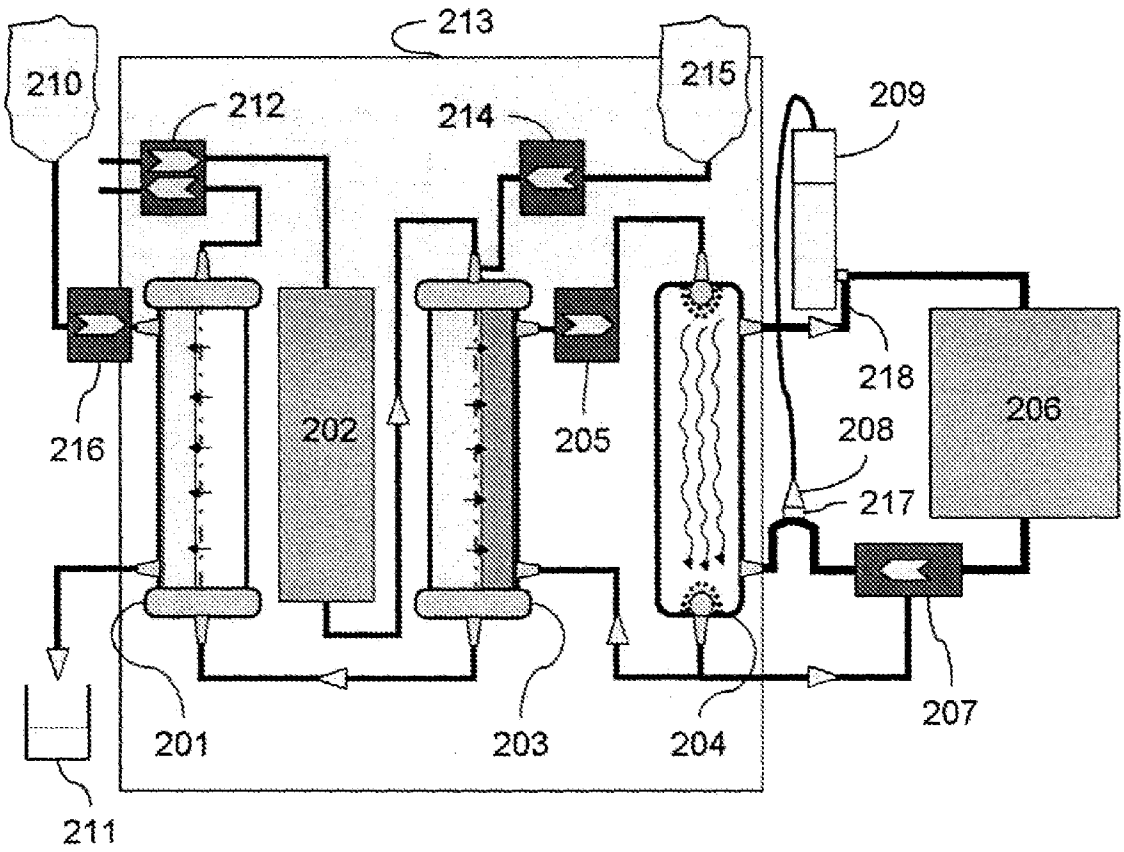
10. Спосіб за будь-яким з п. 1-9, де принаймні одну солюбілізуючу сполуку додають до емульсії, розчину або суспензії, що містить карбонові кислоти, для використання зазначеної мікро- або наноемульсії карбонових кислот для вивільнення, руйнування комплексу, реакції, агрегації, комплексоутворення, коагуляції, флокуляції, седиментації або виділення комплексів, що містять карбонові кислоти.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, де мікро- або наноемульсії карбонових кислот використовують для ослаблення фізико-хімічних чи хімічних реакцій, забезпечення можливості або посилення захоплення і транспорту продуктів реакцій або їх компонентів у процесах біологічних чи хімічних реакцій, відділення, солюбілізації, вивільнення, конвертування, транспорту речовин за рахунок захоплення бульбашками або забезпечення можливості, або посилення проникнення емульгованих карбонових кислот через гідрофільне або амфіфільне середовище або тверду речовину.

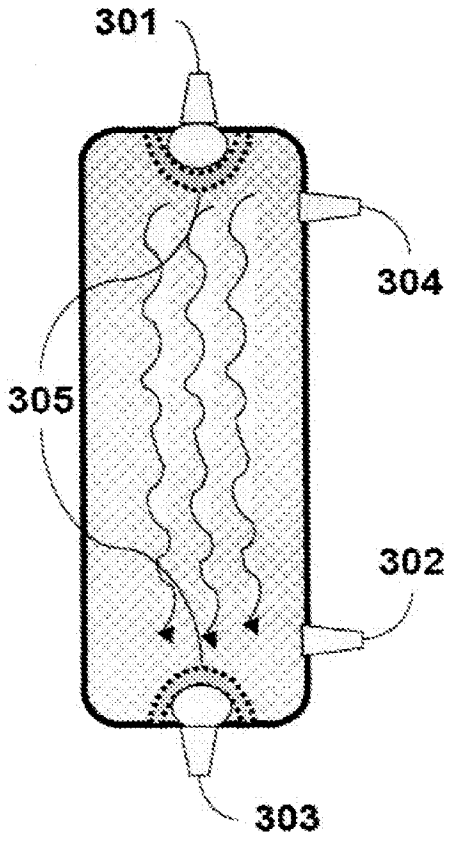
Фіг. 1



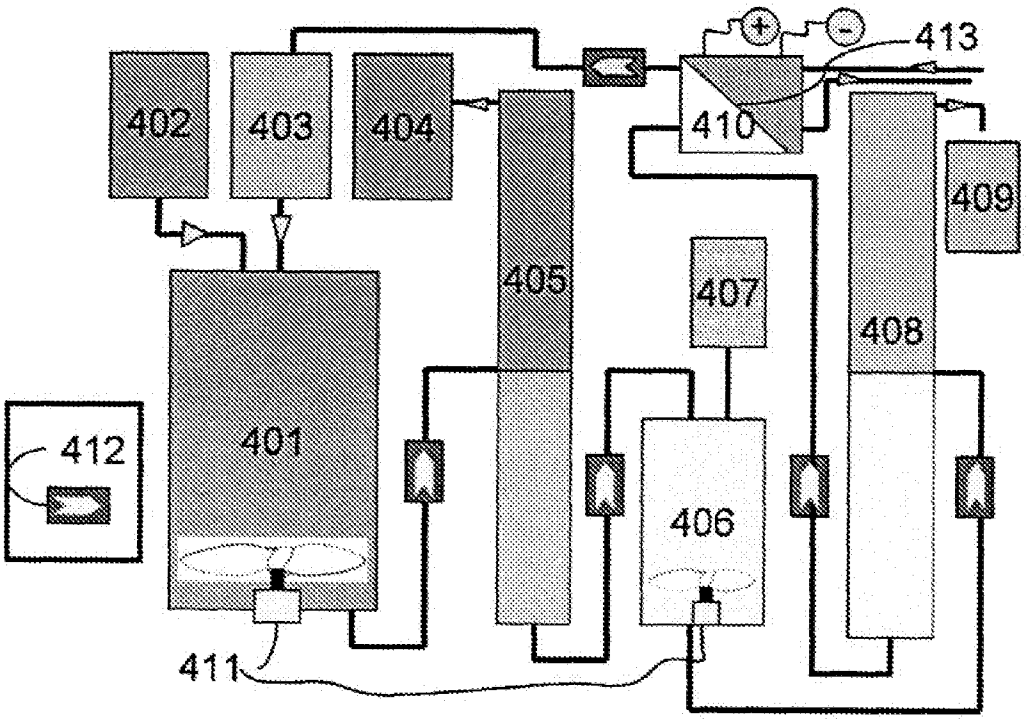
Фіг. 2


213
210
215
212
214
209
216
202
205
218
206
208
217
201
203
204
207
211

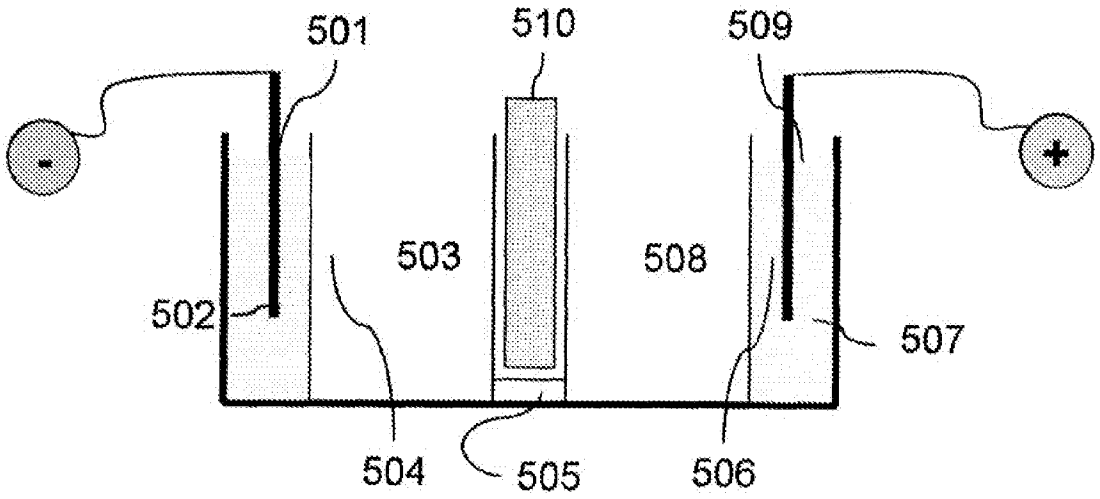
фіг. 3


301
304
305
302
303

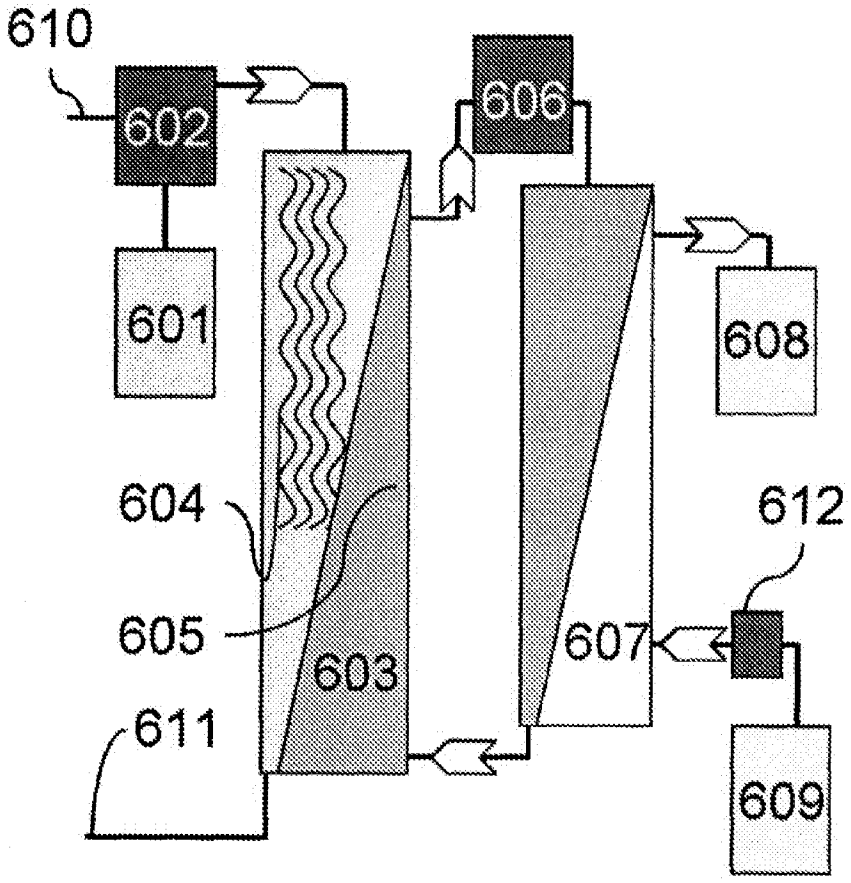
Фіг.4


413
402
403
404
410
409
405
407
408
412
401
406
411

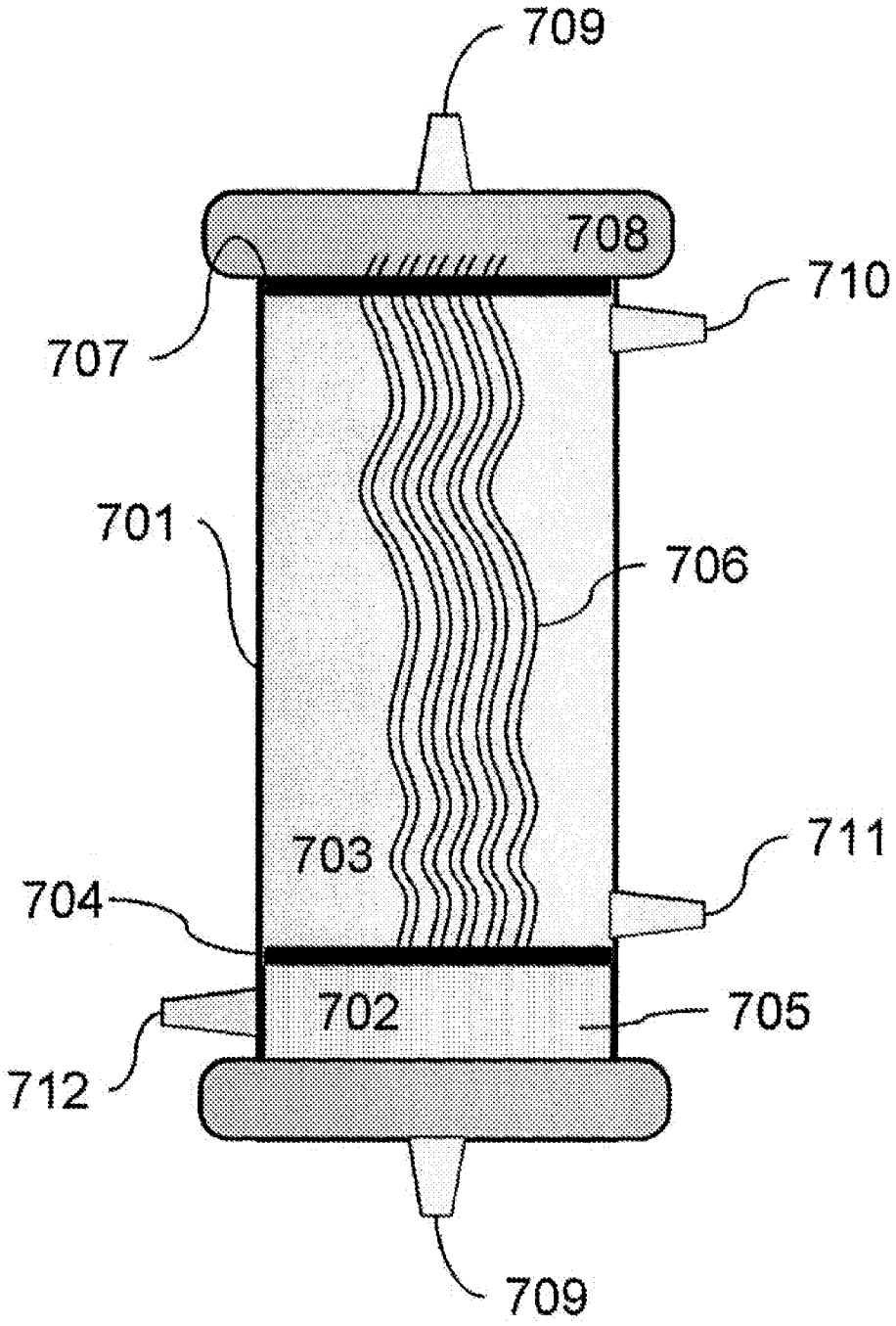
Фіг.5


501
510
509
-
+
503
508
502
507
504
505
506

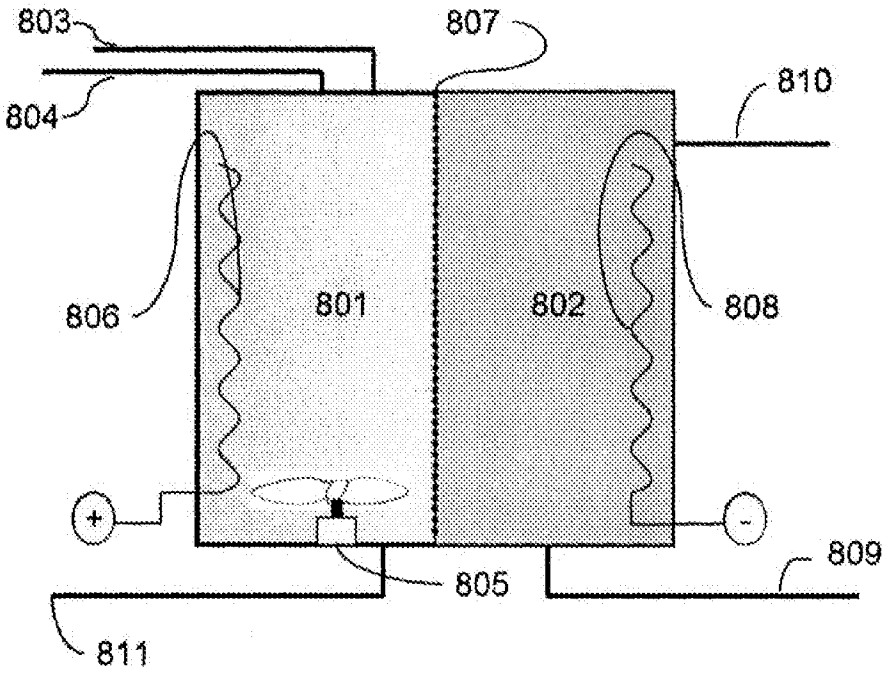
Фіг .6


610
602
606
601
608
604
612
605
607
603
611
609

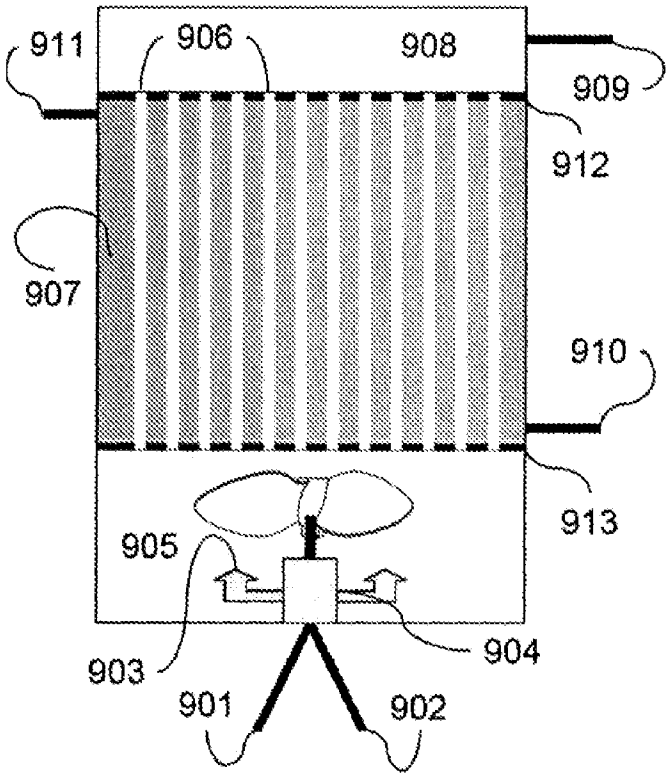
Фіг.7



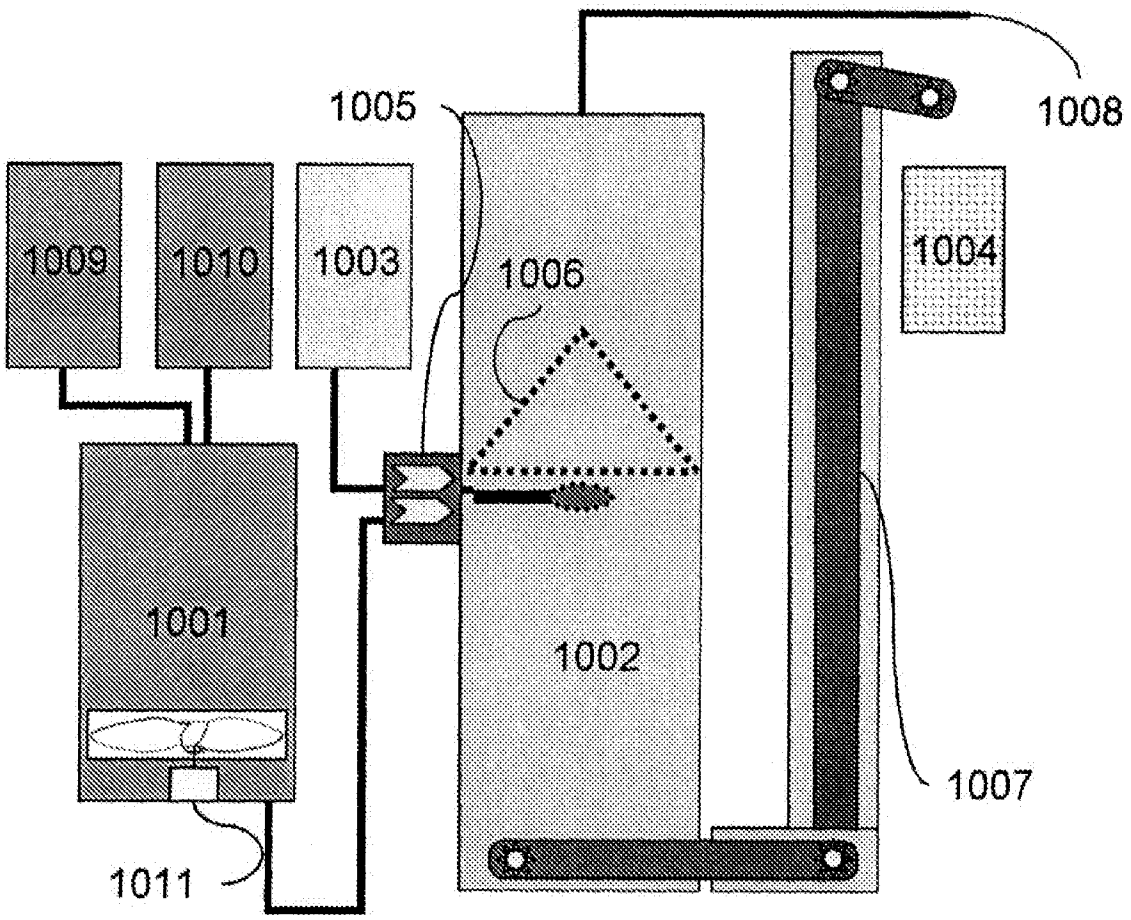
Фіг.8


803
804
807
810
806
801
802
808
+
-
805
809
811

Фіг.9


911
906
908
909
912
907
910
913
905
903
904
901
902

Фіг.10



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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