

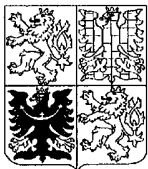
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 4766**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/294224**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**

**(Věstník č. 10/2001)**

(86) PCT číslo: **PCT/US00/10403**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/62836**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 N 5/00**

**B 01 D 15/00**

(71) Přihlašovatel:

RENALTECH INTERNATIONAL LLC, New York,  
NY, US;

(72) Původce:

Braverman Andrew, New York, NY, US;  
Davankov Vadim, Moscow, RU;

(74) Zástupce:

Reichel Pavel Ing., P.O.Box 52, Praha 1, 11121;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob odstraňování beta-2 mikroglobulinu z  
krve**

(57) Anotace:

Způsob odstraňování beta-2 mikroglobulinu z krve obsahuje kroky odnávání krve z pacienta, průchodu krve adsorbentním materiálem takové velikosti a struktury, že je z krve odstraňován beta-2 mikroglobulin, a opětného zavádění krve, ze které byl odstraněn beta-2 mikroglobulin, do pacienta.

**CZ 2000 - 4766 A3**

Způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve.

#### Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve.

#### Dosavadní stav techniky

Beta – 2 mikroglobulin je protein, který se nachází ve velmi vysokých koncentracích u pacientů se selháním ledvin a na chronické dialýze. Beta – 2 mikroglobulin je u zdravého člověka odstraňován ledvinami endocytózou v proximálních tubicích. Molekulou je co-dimer v dimerové struktuře třídy – 1 HLA antigenů. Tyto antigeny se nalézají ve vysokých koncentracích na lymfocytech a nacházejí se na všech jadrových savčích buňkách. U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází k akumulaci beta – 2 mikroglobulinu, a to čtyřiceti až šedesátinásobku normálních hodnot. Akumulace beta – 2 mikroglobulinu je základem pro iniciování s dialýzou spojené amyloidózy, to znamená ukládání amyloidu v tkáních. Je to klinická entita, která vyvolává artropatii a neuropatii. Primárním účinkem je vážná destrukce kloubů a bolest. Pro mnoho pacientů je nutná operační náprava, například karpální - tunelové laminektomie a cervikální laminektomie. Navíc, pro léčení symptomů DAA je zapotřebí používat analgesii a protizánětlivých léků.

Byly učiněny pokusy odstraňovat beta – 2 mikroglobulin, zveřejněné například v článku "Nový terapeutický přístup k amyloidóze spojené s dialýzou: Intenzivní odstraňování beta – 2 mikroglobulinu pomocí adsorpčního sloupce" (A New Therapeutic Approach to Dialysis Amyloidosis : Intensive Removal of beta – 2 Microglobulin with Adsorbent Column) autorů Fumitahe Geijyo, Noriyuki Homma, Shin Hasegawa a Massaaki Arakawa, který byl publikován v časopise Department of Internal Medicine (II), university Niigata University School of Medicine v Niigatě v Japonsku. Způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve je rovněž zveřejněn v naší US patentové přihlášce č. 08/902,727, podané dne 30.července 1997. Tato metoda může být dále rozvíjena a zlepšována.

### Podstata vynálezu

Předmětem tohoto předloženého vynálezu je tedy vytvoření způsobu odstraňování beta – 2 mikroglobulinu, který je dalším zlepšením současných existujících způsobů.

Aby bylo možné tohoto účelu, jakož i dalších, které vyplynou z následujícího textu, dosáhnout, je jedním z rysů tohoto předloženého vynálezu, stručně řečeno, způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu, podle kterého krev prochází adsorpčním materiálem, jehož velikost pórů a struktura jsou zvoleny tak, aby docházelo k odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve, přičemž krev, ze které je beta – 2 mikroglobulin odstraněn, znovu vstupuje do těla pacienta.

Podle výhodného provedení tohoto předloženého vynálezu může průchod krve adsorpčním materiálem probíhat současně s konvenčním procesem hemodialýzy nebo postupně za sebou, přičemž krev nuceně protéká kazetou membrány pro hemodialýzu.

Podle dalšího rysu tohoto předloženého vynálezu je adsorpční materiál tvořen porézním polydivinylbenzenem nebo polymerem typu polystyrenkopolydivinylbenzen se zvětšeným obsahem mesopórů.

Podle jiného rysu tohoto předloženého vynálezu průchod krve zahrnuje její průchod adsorpčním materiálem, který je tvořen porézním polydivinylbenzenem nebo polymerem typu polystyrenkopolydivinylbenzen se zvětšeným obsahem mesopórů a s povrchem z kuliček a s makropóry, modifikovanými tak, aby bylo zabráněno adsorpci velkých proteinů a krevních destiček a aby byla minimalizována aktivace krevního doplňkového systému, aniž by se přitom významně ovlivnila dostupnost vnitřního adsorpčního prostoru kuliček pro beta – 2 mikroglobulin a molekuly toxikantů střední velikosti.

Nové rysy a účinky, které jsou považovány za charakteristické pro tento předložený vynález, jsou uvedeny zejména v příložených patentových nárocích. Samotný vynález však, jak co se týče jeho povahy, tak i jeho způsobu provozování, společně s jeho dalšími předměty a výhodami, bude nejlépe pochopen z následujícího popisu konkrétních provedení, ve spojení s připojenými vyobrazeními.

### Příklady provedení vynálezu

V souhlase s předloženým vynálezem je navržen způsob odstraňování beta-2 mikroglobulinu z krve. Krev pacienta je odebírána z přístupného místa arteriálního krevního oběhu a prochází polymerem z adsorpčního materiálu.

V souhlase s předloženým vynálezem může průchod krve adsorpčním materiálem probíhat současně (postupně) s konvenčním postupem hemodialýzy, kdy krev nuceně protéká kazetou membrány pro hemodialýzu.

Adsorpční materiál, kterým krev prochází, může být tvořen porézním polydivinylbenzenem nebo polymerem typu polystyrenkopolydivinylbenzen se zvětšeným obsahem mesopórů.

Adsorpční materiál může být rovněž tvořen porézním polydivinylbenzenem nebo polymerem typu polystyrenkopolydivinylbenzen se zvětšeným obsahem mesopórů a s povrchem z kuliček a s makropóry, modifikovanými tak, aby bylo zabráněno adsorpci velkých proteinů a krevních destiček a aby byla minimalizována aktivace krevního doplnkového systému, aniž by se přitom významně ovlivnila dostupnost vnitřního adsorpčního prostoru kuliček pro beta – 2 mikroglobulin a molekuly toxikantů střední velikosti.

Modifikace mohou být prováděny chemickou modifikací povrchu.

V souhlase s tímto předloženým vynálezem jsou sorbenty, připravované podle tohoto vynálezu, umístěny do provozního sloupce nebo kazety. Sloupec by měl být s výhodou opatřen vstupem a výstupem, navrženými tak, aby bylo umožněno snadné napojení na krevní oběh, a se dvěma porézními filtry, umístěnými jednotlivě mezi vstupem a sorbenční vrstvou, a mezi sorbenční vrstvou a výstupem. Sloupec může být zhotoven z biokompatibilního materiálu, skla, polyetylenu, polypropylenu, polykarbonátu, polystyrenu. Z těchto uvedených materiálů jsou výhodné zvláště polypropylen a polykarbonát, protože sloupec vyplněný sorbentem může být před použitím sterilizován (například v autoklávu a gamma ozářením).

Sloupec nebo kazeta je potom vyplněn jednocentním roztokem lidského bílkovinného séra v normálním fyziologickém roztoku a uskladněn při teplotě 4°C. Jakmile je připraven k použití, je sloupec propláchnut 0,9% - ním roztokem NaCl, do kterého byl přidán vhodný antikoagulant jako například ACD – A, obsahující heparin v účinném množství. Pro kazetu 250 ml je to přibližně jeden litr roztoku chloridu sodného, do kterého se přidává 150 ml antikoagulantu ACD – A, obsahujícího 6000 jednotek heparinu.

Obvykle mohou být použity následující dva typické systémy mimotělního oběhu krve:

- (i) Krev, odebíraná z cévy pacienta, nuceně protéká sloupcem, vyplněným sorbentem podle tohoto vynálezu, a vyčištěná krev se vrací zpět do cévy pacienta,
- (ii) Krev, odebíraná z cévy pacienta, je nejprve separována průchodem separační membránou, odstředěním nebo podobným způsobem na hemocyty a plasmu, takto separovaná plasma pak nuceně protéká sloupcem, vyplněným sorbentem podle tohoto vynálezu za účelem odstranění toxikantů z plasmy; pak je vyčištěná plasma ze sloupce smíšena s hemocyty dříve separovanými a směs se navrací zpět do cév pacienta.

Z těchto dvou způsobů je posledně uvedený praktičtější, protože dochází k menším ztrátám hemocytů, způsobovaným například přilnavostí krevních destiček a erytrocytů.

Jakékoli jiné způsoby promývání krve nebo plasmy jsou vhodné s modifikovanými sorbenty podle tohoto vynálezu. Zvláště nadějným se jeví výše uvedený návrh Boddena (US Patent č. 5,069,662, prosinec 1991), podle kterého vysoké koncentrace protirakovinných činidel jsou promývány játry nebo jiným lidským orgánem obsahujícím tumor a pak vytékající krev je podrobena mimotělní hemoperfuzi za účelem odstranění nadbytečného množství léku, dříve než se krev vrací zpět do oběhového systému pacienta. Další perspektivní systém je navržen Shettigarem a kol., viz US Patent č. 5,211,850 z roku 1993, kde bylo popsáno dosažení jak konvektivní, tak i difusní přepravy plasmy přes dutou vláknitou membránu směrem do uzavřené komory se sorbentem a zpět do vláknitého kanálu.

Uvedená komora může být vyplněna sorbentem podle tohoto předloženého vynálezu.

Příprava adsorpčního materiálu může být prováděna následovně:

#### Příklad 1

Roztok 130 g p – etylstyrenu, 132 g divinylbenzenu (směs para a meta – izomerů v poměru přibližně 1 : 1) a 2,62 g benzoyl peroxidu ve směsi 600 ml toluenu a 100 ml izoamylalkoholu byl suspendován ve čtyřech litrech čisté vody, obsahující 1 % stabilizátoru celulózy. Po uplynutí 39 minut míchání při pokojové teplotě byla směs zahřáta na teplotu 40°C po dobu jedné hodiny, na teplotu 60°C po dobu dvou hodin, na teplotu 80°C po dobu pěti hodin a na teplotu 96°C po dobu dvou hodin. Po ochlazení směsi na pokojovou teplotu byly získané kuličky filtrovány a promyty horkou vodou, metanolem a vodou. Polymer byl vysušen v peci po dobu sedmi hodin při teplotě 80°C.

#### Příklad 2

Do sedmilitrové láhve s kruhovým dnem a se čtyřmi hrdly, opatřené míchadlem, teploměrem a kondenzátorem zpětného toku byl umístěn roztok 8,4 g polyvinylalkoholu – typu emulzního stabilizátoru GM – 14 technické třídy ve čtyřech litrech deionizované vody (vodná fáze). Roztok 260 ml divinylbenzenu, 140 ml etylvinylbenzenu, 250 ml toluenu, 250 ml n-oktanu a 2,94 g benzenperoxidu (organická fáze) pak byl přidán do vodné fáze při míchání za pokojové teploty. Po dvaceti minutách se teplota zvýšila na 80°C. Reakce byla prováděna při teplotě 80°C po dobu osmi hodin a při teplotě 90 až 92°C po další dvě hodiny. Po dosažení kopolymerizace byl stabilizátor důsledně vymyt horkou vodou (teploty 60 až 80°C) a výše uvedená organická rozpouštědla byla odstraněna destilací páry. Získané kuličky byly filtrovány a vypláchnuty v jednom litru dioxanu a deionizované vody. Konečně byly kuličky vysušeny v peci přes noc při teplotě 60°C.

Polymer, tak jak byl získán postupem podle Příkladu 1, vykazoval zřetelně vnitřní povrchovou plochu 1200 m<sup>2</sup>/g a celkový objem pórů o velikosti 0,8 ml/g. V étanolu zvětšil svůj objem o koeficient 1,3, adsorbovaný Cytochrom C z roztoku fosfátového pufru v množství 32 až 34 mg na jeden gram polymeru účinně odstranil beta – 2

mikroglobulin z krve pacientů, nacházejících se na trvalé dialýze, dále úspěšně prošel zkouškou hemokompatibility (rekalcifikace plasmy v rozsahu povolených časových limitů 126 až 144 sekund), aniž by přitom došlo k jakékoli chemické modifikaci nebo dodatečné reakci povrchu polymerických kuliček. Jednotlivé sférické kuličky polymeru o průměru 0,4 až 0,63 mm byly mechanicky zničeny zatížením 450 + 40 g, což je mnohem lepší výsledek než v porovnání s typickými makroporézními kuličkami (až do 600 g) srovnatelného průměru a celkového porézního objemu.

#### Příklad 3

Stejně jako v Příkladu 1, bylo vzato 220 ml divinylnbenzenu, 180 ml etylvinylbenzenu, 150 ml toluenu, 150 ml n – oktanu a 3,0 g benzenperoxidu jako organická fáze. Plocha vnitřního povrchu obdrženého produktu činila přibližně 1000 m<sup>2</sup> /g. Objemové zvětšení s etanolem představovalo koeficient 1,25.

#### Příklad 4

Stejně jako v Příkladu 1, byla vzata organická fáze, obsahující 320 ml divinylnbenzenu, 80 ml etylvinylbenzenu, 600 ml toluenu, 600 ml n – oktanu a 2,94 gramů bis – azoizobutyricnitrilu. Vnitřní povrchová plocha získaného produktu činila 1150 m<sup>2</sup> /g. Objemové zvětšení s etanolem představovalo koeficient 1,5.

#### Příklad 5

Stejně jako v Příkladu 1, bylo vzato jako porogen pro přípravu organické fáze 250 ml benzenu a 250 ml metanolu, namísto toluenu a n – oktanu. Vnitřní povrchová plocha získaného produktu činila 800 m<sup>2</sup> /g. Objemové zvětšení s etanolem představovalo koeficient 1,3.

#### Příklad 6

Stejně jako v Příkladu 1, bylo vzato jako porogen 200 ml etylen dichloridu a 120 ml n – hexanu. Vnitřní povrchová plocha získaného produktu činila 1000 m<sup>2</sup> /g. Objemové zvětšení s etanolem představovalo koeficient 1,3.

### Příklad 7

Stejně jako v Příkladu 1, jako porogen bylo vzato směsí 400 ml cyklohexanu a 100 ml metanolu. Vnitřní povrchová plocha získaného produktu činila 1000 m<sup>2</sup>/g. Objemové zvětšení s etanolem představovalo koeficient 1,2.

V souladu s tímto předloženým vynálezem, jak již bylo výše uvedeno, může být povrch kuliček polymeru modifikován.

Modifikace kopolymerů může být prováděna v souladu s následujícími třemi základními návody: Roubování řetězců hydrofilních polymerů radiální polymerizací 2 – hydroxyetyl metakrylátu, N – vinylpyrrolidonu, N – vinylkaprolaktamu, anebo jiných ve vodě rozpustných monomerů, oxidací vinylových skupin na epoxy skupiny s následnou reakcí epoxy skupin s vodou, etylenglykolem, aminy nebo 2 – amonoetanol molekulami, a nanesením hemokompatibilního polymeru s vysokou molekulární hmotností, zejména poly (trifluorethoxy) fosfazenu, na povrch polymerových kuliček.

Toto bylo podrobně popsáno v naší US patentové přihlášce č. 09/019,583, která je zde zmiňována jako reference.

Několik příkladů postupu modifikace je předloženo v následujícím textu.

### Příklad 1

(vodné – organické medium)

5,4 g vodou vymytého polymeru (suchá hmotnost 2,1 g), připraveného polymerizací 50% - divinylbenzenu technické třídy, popisovaného v Příkladu 1, bylo suspendováno ve směsi 3 ml etanolu a 2 ml vody bylo dodáno s roztokem 0,05 g peroxidvojsíranu amonného ve 2 ml vody, roztokem 0,035 ml tetrametyl etylenedlaminu v 1 ml etanolu a konečně s roztokem 0,03 ml N – vinylpyrrolidonu v 1 ml etanolu. Směs byla promíchávána při teplotě 37 C po dobu čtyř hodin. S použitím spektrofotometrie při vlnové délce 234 nm bylo zjištěno, že 99 % počátečního množství vinylpyrrolidonu bylo naroubováno na polymer ve výše uvedené vodné / etanolké směsi odpovídající kompozice v poměru 7 : 5 (obj./obj.). Konečný polymer byl propláchnut etanolem a vysušen na konstantní hmotnost. Suchý polymer může být snadno

navlhčen vodou, což indikuje přítomnost vrstvy hydrofilního roubovaného polymeru na povrchu v podstatě hydrofobního materiálu.

#### Příklad 2

(organické medium)

68 g suchého polymeru, získaného polymerizací 50% - divinylbenzenu technické třídy podle protokolu, popisovaného ve výše uvedeném Příkladu 1, bylo suspendováno ve 350 ml etanolu, dodávaného s roztokem 1,4 g azo – bis – isobutyro nitrilu v 60 ml etanolu, a zahřáto na teplotu 60 C. Při této teplotě byla směs opatřena roztokem 1,0 ml N – vinylpyrrolidonu v 10 ml etanolu. Po třepání směsi při teplotě 60 C po dobu 3,5 hodiny bylo zjištěno, že přeměna vinylpyrrolidonu dosáhla hodnoty 99 %. Konečný polymer tak obsahoval 1,5 % polyvinylpyrrolidonu.

#### Příklad 3

(organické medium)

K 1,5 g suchého polymeru podle Příkladu 1, suspendovanému v 5 ml metanolu při teplotě 40 C, bylo přidáno 0,04 g layroxyl peroxidu ve 2 ml metanolu a 0,01 ml tetrametyl etylenedaminu v 1 ml metanolu. Směs byla zahřívána na teplotě 50 C po dobu jedné hodiny, dodána s 0,01 ml N – vinylpyrrolidonu v 1 ml etanolu a dále zahřívána na teplotě 60 C po dobu tří hodin. Polymer byl propláchnut metanolem a vysušen.

#### Příklad 4

(organické medium)

Ke 2 d suchého polymeru podle Příkladu 1, suspendovaného v 10 ml dioxanu byl přidán roztok 0,08 g lauroyl peroxidu ve 4 ml etanolu. Teplota směsi byla zvýšena na 60 C během deseti minut, ještě než byly přidány další 2 ml dioxanu, který obsahoval 0,02 ml N – vinylpyrrolidonu. Reakční směs pak byla promíchávána po dobu tří hodin při teplotě 60 C a polymer byl filtrován a promýván etanolem.

#### Příklad 5

(organické medium)

Ke 2 g suchého polymeru, popisovaného v Příkladu 1 a suspendovaného v 10 ml etanolu, bylo přidáno při teplotě 40 C 0,08 g lauroyl peroxidu ve 4 ml etanolu. Po

pěti minutách bylo dále přidáno 0,02 ml tetrametyl etylenedaminu ve 2 ml etanolu, a, po dalších pěti minutách, 0,02 ml N – vinylpyrrolidonu ve 2 ml etanolu.

Po třepání směsi po dobu dvě a půl hodiny při teplotě 40 C bylo zjištěno, že 80 % počátečního vinylpyrrolidonu bylo naroubováno na povrch polymeru.

Medium, které je používáno pro modifikaci polymerů, může být čistě organické; avšak může být také například vodné – organické a obsahovat alespoň 20 % objemových organické substance.

Bylo zjištěno, že když je modifikační postup prováděn v neorganickém, například čistě vodném mediu, je polymer kontaminován endotoxinem, a zvířata, jejichž krev byla čištěna pomocí takto vyrobeného materiálu, dostávala horečku, což může být považováno za nepřímou indikaci přítomnosti endotoxinů v polymeru. Naproti tomu, četné experimenty prováděné pro čištění fyziologických kapalin organismu s použitím materiálů, modifikovaných s využitím media podle tohoto předloženého vynálezu, ukazovaly, že polymery nebyly kontaminovány endotoxiny.

#### Nanášení fosfazenu:

##### Příklad 6

Roztok 0,0009 g poly (trifluoroethoxy) fosfazenu (molekulární hmotnost 107) v 8 ml etylacetátu byl přidán rychle ke 3 g suchého PORÉZNÍHO polymeru a promícháván, dokud nebylo celé rozpouštědlo zcela absorbováno polymerovými kuličkami.

Materiál byl pak vysušen za sníženého tlaku a promyt etanolem.

Nový nárok 1:

1. Způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve, obsahující kroky odnímání krve z pacienta, průchodu krve adsorbentním materiálem, jehož velikost a struktura jsou zvoleny tak, že je odstraňován beta – 2 mikroglobulin z krve, a opětného zavádění krve, ze které byl odstraněn beta – 2 mikroglobulin, do pacienta, kde uvedený materiál je porézní kuličkový polymer polydivinylbenzenu nebo polystyrenkopolydivinylbenzenu, s povrchem kuliček a pórů modifikovaným tak, že je zabráněno adsorpci velkých proteinů a krevních destiček a je minimalizována aktivace krevního doplnkového systému, aniž je přitom znatelně ovlivněn přístup k vnitřnímu adsorpčnímu prostoru kuliček pro beta – 2 mikroglobulin a středně velké molekuly toxinů, kde na povrchu polymeru vystavené vinylové skupiny jsou chemicky modifikovány tak, že vytvářejí odlišné povrchově vystavené funkční skupiny s větší hydrofilicitou a větší biokompatibilitou než je tomu u uvedených vinylových skupin, takže během styku krve s materiálem poskytuje kuličkový polymer adsorpci beta – 2 mikroglobulinu, zatímco odlišné povrchově vystavené funkční skupiny vytvářejí biokompatibilitu materiálu.

## Patentové nároky

- ~~1. Způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve, obsahující kroky odejmutí krve z pacienta, průchodu krve adsorpčním materiálem takové velikosti a struktury, aby beta – 2 mikroglobulin byl odstraňován z krve, a opětné zavedení krve, ze které byl odstraněn beta – 2 mikroglobulin, do pacienta.~~
2. Způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve podle nároku 1, vyznačující se tím, že průchod krve uvedeným adsorpčním materiálem probíhá současně s postupem konvenční hemodialýzy, kde krev nuceně prochází rovněž kazetou membrány hemodialýzy.
3. Způsob odstraňování beta – 2 mikroglobulinu z krve podle nároku 1, vyznačující se tím, že průchod krve uvedeným adsorpčním materiálem probíhá postupně s postupem konvenční hemodialýzy, kde krev nuceně prochází rovněž kazetou membrány hemodialýzy.
4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že průchod krve zahrnuje průchod adsorpčním materiálem, kterým je porézní polymer polydivinylbenzenu nebo polystyrenkopolydivinylbenzenu.
5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že uvedený polymer má zvětšený podíl mezopórů.
6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že průchod krve zahrnuje průchod adsorpčním materiálem, kterým je porézní polymer polydivinylbenzenu nebo polystyrenkopolydivinylbenzenu s povrchem z kuliček a s póry modifikovanými tak, aby bylo zabráněno adsorpci velkých proteinů a krevních destiček a byla minimalizována aktivace doplňkového krevního systému, aniž by byl znatelně ovlivněn přístup vnitřního adsorpčního prostoru kuliček pro beta – 2 mikroglobulin a pro středně velké molekuly toxinů.
7. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že průchod krve zahrnuje průchod polymerem, ve kterém povrchově vystavené vinylové skupiny jsou chemicky

modifikovány tak, že vytvářejí odlišné povrchově vystavené funkční skupiny s větší hydrofilicitou a větší biokompatibilitou než uvedené vinylové skupiny.