



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116196902 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 02

(21) 申请号 202310249717.9

C08F 212/08 (2006.01)

(22) 申请日 2023.03.15

C08F 220/06 (2006.01)

(71) 申请人 河北紫薇山制药有限责任公司

C08J 9/28 (2006.01)

地址 071400 河北省保定市蠡县经济开发区育才东路288号

C08J 9/36 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

(72) 发明人 施金锋 李宁 李梦藏 孙文景
刘阳 刘彦朋 赵红倩 崔丽红
赵泽磊

(74) 专利代理机构 河北星冀专利代理事务所
(特殊普通合伙) 13166

专利代理师 钟华

(51) Int. Cl.

B01J 20/26 (2006.01)

B01J 20/30 (2006.01)

C08F 212/36 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及生物医药技术领域,提出了一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂及其制备方法,所述吸附剂的原料包括苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯。通过上述技术方案,以聚苯乙烯为基本骨架,通过在本体结构中引入极性单体,在骨架表面活化引入羟基及氯甲基等活性基团,制得一种可与肝素表面活性基团通过物理和化学作用迅速交联,形成抗凝血表面的肝素捕获型吸附剂。解决了现有技术中尿毒症毒素吸附剂在临床使用时,会造成凝血并发症发生的问题。

1. 一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂, 其特征在于, 所述吸附剂的原料包括苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯。

2. 根据权利要求1所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂, 其特征在于, 所述吸附剂由苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯聚合得到, 所述苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯的质量比为5-20:5-15:70-90。

3. 根据权利要求1所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

S1、将苯乙烯、丙烯酸、二乙烯苯、致孔剂和引发剂混合, 得到油相;

S2、将聚乙烯醇、氯化钠和水混合, 得到水相;

S3、将油相与水相混合反应后, 去除致孔剂, 得到树脂I;

S4、树脂I进行氯化反应后, 得到树脂II;

S5、将树脂II水解后, 得到吸附剂。

4. 根据权利要求3所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述S2水相中聚乙烯醇的质量浓度为0.5%-2%, 氯化钠的质量浓度为3%-8%。

5. 根据权利要求3所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述S3中水相与油相的质量比为2-4:1。

6. 根据权利要求3所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述S3中反应温度为78-90℃, 反应时间为4-12h。

7. 根据权利要求3所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述S4中氯化反应为: 将树脂I加入到氯甲醚中, 在30-45℃溶胀2-24h, 加入氯化铁在42-45℃反应2-24h; 所述树脂I与氯甲醚的质量比为1:3-7; 所述氯化铁的添加量为树脂I质量的1-20%。

8. 根据权利要求3所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述S5中水解为将树脂II加入到氢氧化钠溶液中进行水解。

9. 根据权利要求8所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述氢氧化钠溶液与树脂II的质量比为2-6:1。

10. 根据权利要求3所述的一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法, 其特征在于, 所述S1中致孔剂为第一致孔剂和第二致孔剂混合得到, 第一致孔剂为烷烃或芳香烃中的一种, 第二致孔剂为醇类或酯类中的一种; 所述第一致孔剂为致孔剂总质量的50%-70%。

一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药技术领域,具体的,涉及一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 肾衰竭是各种肾脏疾病发展到后期引起的肾功能部分或者全部丧失的一种病理状态。随着肾排泄功能的丧失,血液和组织中便不断蓄积数百种具有毒性的代谢的产物。尿毒症毒素大致包括:①小分子水溶性毒素,如尿素、肌酐、尿酸等,这类毒素可以通过血液透析的方式清除;②中分子毒素,如甲状旁腺素、前列环素、 β_2 -微球蛋白、瘦素等,该类毒素可以通过高通量透析或血液灌流方式进行清除;③大分子毒素或蛋白结合毒素,这类毒素分子量很大(如肿瘤坏死因子:分子量51Kd左右)或与白蛋白结合(如硫酸吡啶酚、硫酸对甲酚等),该类毒素无法通过透析的方式进行清除,而血液灌流则是有效清除手段之一。

[0003] 血液灌流是将患者的血液引入装有固态吸附剂的灌流器中,通过吸附作用,清除血液中外源性或内源性毒素的一种血液净化手段,已被广泛应用于临床,用来清除血液中通过透析手段不易清除的尿毒症毒素。当前,用于清除尿毒症毒素的吸附剂主要专利有:以聚苯乙烯为载体的吸附剂(CN108371945A)可有效清除尿毒症中大分子毒素;聚苯乙烯为载体的多肽配基吸附剂(CN111701580A),可特异性清除尿毒症患者体内的 β_2 -微球蛋白;以聚苯乙烯骨架的分子印迹型吸附剂(CN112791712B)可高效清除蛋白结合类毒素。临床上用于尿毒症毒素清除的吸附剂产品主要有珠海健帆HA系列、佛山博新MG系列等。

[0004] 目前,尿毒症用血液灌流用吸附剂产品多数是通过包膜的方式来改善吸附剂的血液相容性,如火棉胶、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等材料进行包膜。尽管这些产品在临床使用的之前都会采用大量的肝素预冲,且治疗过程也会大量使用肝素来抗凝,但凝血仍是其所面临的最常见的并发症之一,这给患者带来了重大的不利心理影响。

发明内容

[0005] 本发明提出一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂及其制备方法,解决了相关技术中的尿毒症毒素吸附剂在临床使用时,会造成凝血并发症发生的问题。

[0006] 本发明的技术方案如下:

[0007] 一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂,所述吸附剂的原料包括苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯。

[0008] 作为进一步技术方案,所述吸附剂由苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯聚合得到,所述苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯的质量比为5-20:5-15:70-90。

[0009] 作为进一步技术方案,所述吸附剂的粒径为0.3-1.2mm,含水量为55-77%,比表面积为500-900m²/g。

[0010] 本发明还包括一种肝素捕获型尿毒症毒素吸附剂的制备方法,包括以下步骤:

[0011] S1、将苯乙烯、丙烯酸、二乙烯苯、致孔剂和引发剂混合,得到油相;

- [0012] S2、将聚乙烯醇、氯化钠和水混合,得到水相;
- [0013] S3、将油相与水相混合反应后,去除致孔剂,得到树脂I;
- [0014] S4、树脂I进行氯化反应后,得到树脂II;
- [0015] S5、将树脂II水解后,得到吸附剂。
- [0016] 作为进一步技术方案,所述S1中苯乙烯、丙烯酸、二乙烯苯、致孔剂和引发剂的质量比为5-20:5-15:70-90:100-150:0.5-1.5。
- [0017] 作为进一步技术方案,所述S1中二乙烯苯的纯度为80%。
- [0018] 作为进一步技术方案,所述S2水相中聚乙烯醇的质量浓度为0.5%-2%,氯化钠的质量浓度为3%-8%。
- [0019] 作为进一步技术方案,所述S3中水相与油相的质量比为2-4:1。
- [0020] 作为进一步技术方案,所述S3中反应温度为78-90℃,反应时间为4-12h。
- [0021] 作为进一步技术方案,所述S3中树脂I的含水量 $\leq 5\%$ 。
- [0022] 作为进一步技术方案,所述S4中氯化反应为:将树脂I加入到氯甲醚中,在30-45℃溶胀2-24h,加入氯化铁在42-45℃反应2-24h;所述树脂I与氯甲醚的质量比为1:3-7;所述氯化铁的添加量为树脂I质量的1-20%。
- [0023] 作为进一步技术方案,所述S5中水解为将树脂II加入到氢氧化钠溶液中进行水解。
- [0024] 作为进一步技术方案,所述S5中氢氧化钠溶液与树脂II的质量比为2-6:1。
- [0025] 作为进一步技术方案,所述S5中氢氧化钠溶液的浓度为1-3mol/L。
- [0026] 作为进一步技术方案,所述S5中水解为,在70-90℃,反应12-24h。
- [0027] 作为进一步技术方案,所述S1中致孔剂为第一致孔剂和第二致孔剂混合得到,第一致孔剂为烷烃或芳香烃中的一种,第二致孔剂为醇类或酯类中的一种;所述第一致孔剂为致孔剂总质量的50%-70%。
- [0028] 作为进一步技术方案,所述第一致孔剂包括甲苯、液蜡、正庚烷或200#汽油中的一种
- [0029] 作为进一步技术方案,所述第二致孔剂包括正辛醇、乙酸丁酯、正丁醇、异丁醇、环己醇或异戊醇中的一种。
- [0030] 作为进一步技术方案,所述S5中水解为在70-90℃,反应12-24h。
- [0031] 作为进一步技术方案,所述吸附剂中羧基含量1.0-1.5mmol/g,羟基含量为1.0-2.0mmol/g,氯甲基含量为1.0-2.5mmol/g。
- [0032] 本发明的工作原理及有益效果为:
- [0033] 1、本发明提供了一种可快速捕获肝素的新型尿毒症毒素血液灌流吸附剂,该吸附剂为带有多活性位点的聚苯乙烯-丙烯酸-二乙烯苯骨架多孔树脂,树脂表面活性基团能够与肝素通过物理和化学方式快速结合,进而形成抗凝血表层,该吸附剂不仅具有优异的抗凝血性能,而且对蛋白结合毒素具有显著的清除效果。并且当苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯的质量比为5-20:5-15:70-90时,能进一步提高吸附剂的抗凝血性能和对蛋白结合毒素的清除效果。
- [0034] 2、本发明所提供的血液净化吸附剂,采用三元共聚引入极性基团(羧基),通过氯化引入的氯甲基、通过水解引入的羟基,这些活性基团可与肝素上的胺基、磺酸基及羟基通

过化学与物理的方式发生交联,快速形成一层抗凝血表面,极大改善吸附剂的抗凝血性能。同时,高比表面积和活性配基的引入,也使该吸附剂对尿毒症中、大分子毒素具有良好的吸附效果。其中在氯化过程中相比于氯化锌,本发明采用氯化铁更能提高吸附剂的吸附性能,减少血液中红细胞、白细胞、血小板的下降。

[0035] 3、本发明所提供的血液净化吸附剂,通过悬浮聚合过程中混合致孔剂的使用引入10-50nm的介孔结构和活性基团使吸附剂具有快速肝素化能力和对尿毒症毒素的多靶点吸附效能。吸附剂制备步骤简单、条件温和,且减少产品制备过程中的包膜工艺,节省了大量的有机溶剂的使用,有利于环保和成本的降低。

具体实施方式

[0036] 下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都涉及本发明保护的范围。

[0037] 下述实施例及对比例中二乙烯苯的纯度为80%。

[0038] 实施例1

[0039] (1) 聚合反应:将15g苯乙烯、15g丙烯酸、70g二乙烯苯、50g甲苯、50g正辛醇、1.5gBPO混合均匀配制成油相;将10g聚乙烯醇、50g氯化钠和940g水混合,制备得到水相;将50g油相加入到200g 50℃水相中,混匀后静置10min,开启搅拌,以1℃/2min的速度升温至90℃,保温12h后停止反应,过滤,将固体用50℃水洗至流出液澄清,采用乙醇提取甲苯和正辛醇后转至水相,经湿态筛分得到粒径为0.3-1.2mm的固体,将固体烘干至含水率为3%,得到树脂I;

[0040] (2) 氯化反应:称取上述步骤(1)得到的树脂I 50g,和250g氯甲醚加入到反应釜中,在30℃溶胀12h,溶胀结束后,加入5g的氯化铁,持续搅拌,升温至42℃,保温12h,出料,得到树脂II;

[0041] (3) 水解反应:称取上述步骤(2)得到的树脂II 50g中缓慢加入200g 2mol/L的氢氧化钠水溶液,缓慢搅拌下,充分溶解后,以5℃/5min速度升温至70℃,反应24h。反应结束后,停止加热,降温至40℃,停止搅拌,出球,制得成品,备用。

[0042] 实施例1所得产品外观为白色不透明珠体,粒径0.4-0.9mm,含水量65%,羧基含量1.0mmol/g,羟基含量为2.0mmol/g,氯甲基含量为1.5mmol/g,比表面积800m²/g。

[0043] 实施例2

[0044] (1) 聚合反应:将5g苯乙烯、5g丙烯酸、90g二乙烯苯、100g甲苯、50g正辛醇、0.5gBPO混合均匀配制成油相;将5g聚乙烯醇、80g氯化钠和915g水混合,制备得到水相;将50g油相加入到150g 50℃水相中,混匀后静置10min,开启搅拌,以1℃/2min的速度升温至80℃,保温10h后停止反应,过滤,将固体用50℃水洗至流出液澄清,采用乙醇提取甲苯和正辛醇后转至水相,经湿态筛分得到粒径为0.3-1.2mm的固体,将固体烘干至含水率为3%,得到树脂I;

[0045] (2) 氯化反应:称取上述步骤(1)得到的树脂I 50g,和250g氯甲醚加入到反应釜中,在35℃溶胀8h,溶胀结束后,加入10g的氯化铁,持续搅拌,升温至45℃,保温8h,出料,得

到树脂II；

[0046] (3) 水解反应：称取上述步骤(2)得到的树脂II 50g，缓慢加入100g 3mol/L的氢氧化钠水溶液，缓慢搅拌下，充分溶解后，以5℃/5min速度升温至80℃，反应12h。反应结束后，停止加热，降温至40℃，停止搅拌，出球，制得成品，备用。

[0047] 实施例2所得产品外观为微黄色不透明珠体，粒径0.4-1.0mm，含水量60%，羧基含量1.0mmol/g，羟基含量为1.5mmol/g，氯甲基含量为2.0mmol/g，比表面积900m²/g。

[0048] 实施例3

[0049] (1) 聚合反应：将5g苯乙烯、15g丙烯酸、80g二乙烯苯、100g甲苯、50g乙酸丁酯、0.5g BPO混合均匀配制成油相；将10g聚乙烯醇、30g氯化钠和960g水混合，制备得到水相；将50g油相加入到200g 50℃水相中，混匀后静置10min，开启搅拌，以1℃/2min的速度升温至80℃，保温8h后停止反应，过滤，将固体用50℃水洗至流出液澄清，采用乙醇提取甲苯和乙酸丁酯后转至水相，经湿态筛分得到粒径为0.3-1.2mm的固体，将固体烘干至含水率为1%，得到树脂I；

[0050] (2) 氯化反应：称取上述步骤(1)得到的树脂I 50g，和350g氯甲醚加入到反应釜中，在45℃溶胀24h，溶胀结束后，加入2.5g的氯化铁，持续搅拌，升温至45℃，保温24h，出料，得到树脂II；

[0051] (3) 水解反应：称取上述步骤(2)得到的树脂II 50g，缓慢加入300g 1mol/L的氢氧化钠水溶液，缓慢搅拌下，充分溶解后，以5℃/5min速度升温至90℃，反应24h。反应结束后，停止加热，降温至40℃，停止搅拌，出球，制备吸附剂。

[0052] 实施例3所得产品外观为白色不透明珠体，粒径0.4-1.0mm，含水量56%，羧基含量2.0mmol/g，羟基含量为1.5mmol/g，氯甲基含量为2.5mmol/g，比表面积700m²/g。

[0053] 实施例4

[0054] (1) 聚合反应：将20g苯乙烯、5g丙烯酸、70g二乙烯苯、70g甲苯、30g正辛醇、0.8gBPO混合均匀配制成油相；将20g聚乙烯醇、30g氯化钠和950g水混合，制备得到水相；将50g油相加入到200g 50℃水相中，混匀后静置10min，开启搅拌，以1℃/2min的速度升温至78℃，保温12h后停止反应，过滤，将固体用50℃水洗至流出液澄清，采用乙醇提取甲苯和正辛醇后转至水相，经湿态筛分得到粒径为0.3-1.2mm的固体，将固体烘干至含水率为3%，得到树脂I；

[0055] (2) 氯化反应：称取上述步骤(1)得到的树脂I 50g，和150g氯甲醚加入到反应釜中，在30℃溶胀12h，溶胀结束后，加入0.5g的氯化铁，持续搅拌，升温至45℃，保温12h，出料，得到树脂II；

[0056] (3) 水解反应：称取上述步骤(2)得到的树脂II 50g中缓慢加入200g 2mol/L的氢氧化钠水溶液，缓慢搅拌下，充分溶解后，以5℃/5min速度升温至70℃，反应24h。反应结束后，停止加热，降温至40℃，停止搅拌，出球，制得成品，备用。

[0057] 实施例4所得产品外观为白色不透明珠体，粒径0.8-1.2mm，含水量56%，羧基含量0.8mmol/g，羟基含量为2.0mmol/g，氯甲基含量为1.0mmol/g，比表面积600m²/g。

[0058] 实施例5

[0059] 将15g苯乙烯、15g丙烯酸、70g二乙烯苯、50g甲苯、50g正辛醇、1.5g BPO混合均匀配制成油相；将10g聚乙烯醇、50g氯化钠和940g水混合，制备得到水相；将50g油相加入到

200g 50℃水相中,混匀后静置10min,开启搅拌,以1℃/2min的速度升温至90℃,保温12h后停止反应,过滤,将固体用50℃水洗至流出液澄清,采用乙醇提取甲苯和正辛醇后转至水相,经湿态筛分得到粒径为0.3-1.2mm的固体,即为吸附剂。

[0060] 实施例5所得产品外观为白色不透明珠体,粒径0.5-0.8mm,羧基含量1.0mmol/g,羟基含量为2.0mmol/g,比表面积750m²/g。

[0061] 对比例1

[0062] 与实施例1相比,对比例1的不同之处在于苯乙烯70g、二乙烯苯15g。

[0063] 对比例2

[0064] 与实施例1相比,对比例2将氯化铁替换成等量的氯化锌,其他与实施例1相同。

[0065] 试验例

[0066] 测定实施例1-5及对比例1-2制备得到的吸附剂的性能,测定方法如下:

[0067] 吸附性能:分别取含硫酸吲哚酚、硫酸对甲酚、β₂-微球蛋白、维生素B₁₂、肌酐、戊巴比妥钠的血浆溶液10mL,加入上述实施例、对比例制备得到的吸附剂及市售产品的吸附剂各1mL,密封,于摇床中37℃震荡吸附2h,吸附完成后,分别测定各毒素和总蛋白的变化,由吸附前后的浓度差异计算吸附剂对各毒素的吸附率,上述实验重复三次取平均值,结果如表1所示;

[0068] 血液相容性:将吸附剂用生理盐水浸泡30min,砂芯漏斗抽滤干表面水分,称取0.5g吸附剂加入2mL新鲜志愿者提供的人血(添加EDTA-K2抗凝),放入37℃水浴中恒温,2h取出于血细胞分析仪测定血细胞变化情况,分别测定实施例1-5及对比例1-2制备得到的吸附剂及市售吸附剂的相容性,上述实验重复三次取平均值,结果如表1所示。

[0069] 表1实施例1-5及对比例1-2中吸附剂的性能

样品	吸附性能(去除率, %)						血液相容性(下降率, %)			
	硫酸吲哚酚	硫酸对甲酚	β ₂ -微球蛋白	维生素B ₁₂	肌酐	戊巴比妥钠	红细胞	白细胞	血小板	总蛋白
实施例1	66.2	63.2	93.8	98.0	78.8	99.3	4.5	5.5	5.3	10.8
实施例2	69.9	67.3	96.2	99.0	71.2	98.7	3.7	4.5	4.2	9.5
实施例3	67.6	75.5	95.5	99.5	70.6	88.3	4.9	4.6	4.4	9.2
实施例4	68.4	72.3	92.9	98.4	72.2	95.1	4.1	4.3	4.8	10.2
实施例5	55.7	51.1	85.8	90.5	64.2	78.1	5.0	6.3	8.6	12.8
对比例1	52.2	51.7	84.3	85.7	51.8	79.3	5.3	6.6	9.7	13.5
对比例2	58.9	57.8	87.3	94.3	66.5	83.2	5.1	5.9	7.6	11.5
市售产品1	33.6	36.6	79.5	96.3	71.9	97.6	5.5	6.9	9.1	12.5
市售产品2	35.3	39.1	87.2	90.2	15.1	95.3	6.3	7.6	10.9	13.2

[0071] 由表1可知,与市售产品相比,本发明实施例1-4制备得到的吸附剂对红细胞、白细胞及血小板的黏附均显著下降,对总蛋白的吸附也显著降低,不仅提高了血液的相容性,而且对尿毒症患者体内的毒素的吸附也得到了明显改善,尤其是对蛋白结合毒素具有显著的

清除效果。

[0072] 与实施例1相比,实施例5中没有进行氯化和水解,结果实施例5制备得到的吸附的吸附性能低于实施例1,血液中红细胞、白细胞、血小板的下降率高于实施例1。说明将苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯聚合得到的树脂进行氯化和水解后能得到的吸附剂,吸附性能好,血液中红细胞、白细胞、血小板的下降率低。

[0073] 与实施例1相比,对比例1改变苯乙烯与二乙烯苯的质量,结果对比例1制备得到的吸附剂的性能低于实施例1,说明本发明通过限定吸附剂中苯乙烯、丙烯酸和二乙烯苯的质量比能提高吸附剂的性能。与实施例1相比,对比例2将氯化铁替换成等量的氯化锌,说明本发明通过添加氯化铁进行氯化能提高吸附剂的吸附性能,减少血液中红细胞、白细胞、血小板的下降。

[0074] 以上仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。