



FI000092019B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGNINGSSKRIFT

92019

C (45) Patentti myönnetty
Patent published 03 03 1988

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

B 01J 20/20, C 01F 1/28

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	881383
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.03.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	23.03.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.10.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.06.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.03.87 JP 62-76093 P	31.03.87 JP 62-76094 P

(71) Hakija - Sökande

1. Tokyo Organic Chemical Industries, Ltd., 2-1, Toshima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Agui, Wataru, 5-43-3, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, (JP)
2. Tamura, Shuji, 892-16, Nakanobayashi, Ohmiya-shi, Saitama-ken, Japan, (JP)
3. Kurachi, Yoshiya, 6-44-3, Higashimukoujima, Sumida-ku, Tokyo, Japan, (JP)
4. Kaneko, Yukihiro, 1-3-5, Higashinakayama, Funabashi-shi, Chiba-ken, Japan, (JP)
5. Abe, Masahiko, 58-71, Otonoi, Noda-shi, Chiba-ken, Japan, (JP)
6. Ogino, Keizo, 1-2-6, Miharada, Nerima-ku, Tokyo, Japan, (JP)
7. Kuyama, Hiroshi, 973, Ohazanakao, Urawa-shi, Saitama-ken, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Ruska & Co Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä veteen liuenneen pyrogeenin poistoon
Förfarande för avlägsning av pyrogen som upplösts i vatten

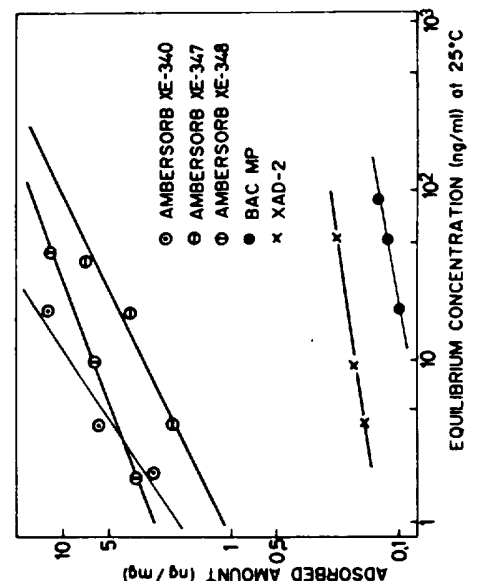
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4430226 (C 02F 1/42), US A 4082661 (B 01D 15/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kuvataan hiiliadsorbentti veteen liuenneen pyrogeenin poistamiseksi. Adsorbentti saadaan hiiltämällä silloittuneen polymeerin huokoisia helmiä. Tämä adsorbenttia käytetään suotuisasti endotoksinin poistoon valmistettaessa puhdasta vettä deionisoidusta vedestä, joka on saatu ioninvaihtohartsikäsittelyllä.

Uppfinningen avser ett koladsorbent för avlägsning av i vatten utlöst pyrogen. Adsorbentet erhålles genom att karbonisera de porösa pärlorna av det tvärbindna polymeret. Detta adsorbent användes med fördel för avlägsning av endotoxin vid framställning av rent vatten av deioniserat vatten, vilket åstadkommits genom ionväxlings-hartsbehandling.



Menetelmä veteen liuenneen pyrogeenin poistoon

Keksinnön taustaa

a. Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee hiiliadsorbenttia veteen liuenneen pyrogeenin poistamiseksi. Se koskee myös menetelmää endotoksiinin poistamiseksi hiiliadsorbentilla valmistettaessa puhdasta vettä deionisoidusta vedestä, jota saadaan ionin-vaihtohartsikäsittelyllä.

b. Kuvaus tekniikan tasosta

Termi "pyrogeeni" on nimitys, jota käytetään kaikista aineista, jotka, jopa äärimmäisen pienissä määrissäkin, aiheuttavat epänormaalia ruumiinlämmön nousua tasalämpöisillä eläimillä. Jos pyrogeeni pääsee ihmisen vereen suonensisäisenä lääkeruiskena, se aiheuttaa voimakkaan eksotermisen reaktion riippumatta lääkkeen pääasiallisesta vaikutuksesta. Äärimmäisessä tapauksessa tämä eksoterminen reaktio voisi johtaa kuolettavaa shokkiin.

Pyrogeeninen toksini koostuu pääasiassa bakteriaalisesta endotoksiinista, joka on yhdiste lipopolysakkaridi, jota esiintyy gramnegatiivisten bakteerien solukalvon komponenttina. Useiden maiden farmakopeat kieltävät pyrogeeniä sisältävät kuten myös mikro-organismeja sisältävät injektiot. Puolijohde-elementtien integraatio on edistynyt vaiheeseen, missä vaaditaan niinkutsuttua superpuhdasta vettä, jota saadaan kohottamalla normaalin puhtaan veden puhtautta äärimmäisesti siten, että se soveltuu täyttämään tiukan standardin, jonka mukaan elävän mikro-organismin lukumäärä, pyrogeenin lähde, ei saisi ylittää määrää 0.02/ml.

Pyrogeeniä sisältämättömän puhtaan veden valmistus toteutetaan yleensä farmakopean määrittelemän vedenpuhdistus tislausoperaation mukaan. Puhdas vesi, joka on saatu vain yhdellä tislauksella useimmassa tapauksessa antaa positiivisen tuloksen Limulus testissä (testi, joka perustuu limulus amberocyte lysaten hyytymisreaktioon endotoksiinin kanssa).

Tähän mennessä pyrogeenisten aineiden poistotapana on kokeiltu käsittelyä käyttäen hienoksi jauhettua tai rakeista aktiivihiiiltä ja käsittelyä käyttäen erilaisia ioninvaihtohartseja. Nämä käsittelyt kuitenkin kärsivät käsiteltävien nesteiden vuodoista, joka johtuu pyrogeenisen aineen kuormituksen vaihtelusta ja niiden ei voida odottaa antavan pysyvää vaikutusta. Täten, kuten on kuvattu japanilaisessa patentissa JP 989058, jonka nimitys on "Menetelmä puhdistettujen sokeriliuosten valmistamiseksi, jotka eivät sisällä pyrogeenisia aineita" ja japanilaisessa patentissa JP 738632, jonka nimitys on "Menetelmä injektiovesiliuoksen, joka ei sisällä pyrogeeniä eikä mikro-organismia, valmistamiseksi suodatuskäsittelyllä", esimerkiksi kalvoerotusmenetelmä käyttäen suodatuskalvoja on saanut laajalle levinnyttä hyväksyntää.

Yleensä kalvoerotusmenetelmä, sen sijaan, että käytettäisiin riipumattomasti, sisällytetään yhtenä osana erittäin kallista superpuhtaan veden tuotantojärjestelmää. Tarkemmin sanottuna tämä on menetelmä, joka käsittää kaupunkiveden, joka sisältää eri ioneja ja orgaanisia aineita kuten myös pyrogeeniä suurissa määrissä, ajamisen aktiivihiihen ja/tai ioninvaihtohartsin läpi, käsittelyn veden varastoimisen ja veden edelleen ohjaamisen lisäkäsittelyihin, ultravioletti-sterilisaattorin läpi, regeneraatiotyyppisen sekätäytetyypin ioninvaihtohartsikolonnin läpi ja suodatuskalvon, kuten ultrasuodatuskalvon tai käänteisosmoosikalvon läpi.

Mikro-organismeilla on luonnostaan moninkertaistava ominaisuus. Käsiteltävän veden mikro-organismit vieläpä veden steriloinnin jälkeenkin jäävät laitteistoon, erityisesti suodatuskalvon pinnalle. Kuolleiden mikro-organismien lukumäärän kasvun seurauksena lisääntyy endotoksiinin pitoisuus jatkuvasti mahdollisesti laajuuteen, joka aiheuttaa kalvon varhaisen tukkeutumisen ja muodostaa yhden tekijän kalvon laadun odottamattomalle huononemiselle.

Tiedetään, että heti kun yllä kuvatulla tavalla saatu pyrogeenivapaa vesi vapautetaan bakteerittomasta tilasta, se on erittäin altis mikro-organismiselle kontaminaatiolle ja on altis kärsimään nopeasta endotoksiinin muodostumisesta. Näissä olosuhteissa tarve kehittää parannuskeino, erikoisadsorbentti tai muita vastaavia keinoja, jotka kykenevät helposti ja tehokkaasti tuottamaan pyrogeenivapaata vettä, on saanut osakseen innostunutta huomiota. Monia yrityksiä on tehty etsittäessä menetelmää, joka kykenee tehokkaasti poistamaan pyrogeenit vedestä adsorptiolla. Ionivaihtohartsin, synteettisen adsorbentin, ja erilaisten aktiivihielten, esimerkiksi huokoisten ioninvaihtohartsien (valmistaa Rohm ja Haas Co. ja markkinoidaan tavaramerkillä "Amberlite" 200 ja IRA-938) tapauksessa on osoitettu tuottavan jotain vaikutuksia ja synteettiset adsorbentit, kuten esimerkiksi Amberlite XAD, ja aktiivihielet on raportoitu yhtä tehokkaiksi, joskaan ei täydellisesti, julkaisussa Journal of Chemical Society of Japan No. 8 (1973) 1547-1553.

Keksinnön yhteenveto:

Tämän keksinnön kohteena on saada aikaan hiiliadsorbentti, joka kykenee adsorboimalla veteen liuenneita monia pyrogeenejä vähentämään pyrogeenien pitoisuutta tasoon, jossa pyrogeenit olennaisesti ovat poissa.

meeri valmistetaan huokoisten helmien muodossa kohdistamalla yllämainitut monomeerit tavanomaiseen suspensiopolymerointiin. Styreenistä ja divinyylibentseenistä muodostunut kopolymeeri on tunnettu. Luonnollisesti tätä keksintöä voidaan käyttää myös yhdessä muiden monovinyylimonomeerien ja muiden polyvinyylimonomeerien kanssa.

Jotta yllämainitut kopolymerihelmet saavuttaisivat huokoisuuden, on tarpeellista, että monomeerit tulisi kohdistaa suspensiopolymerisaatioon tunnetun lisäaineen läsnäollessa, joka aiheuttaa huokoisuutta. Tyypillisenä lisäaineena tähän tarkoitukseen voidaan mainita monomeeriin liukenevat liuottimet, joita kutsutaan "saostusaineiksi" ja jotka eivät turvota muodostuvaa kopolymeriä, monomeerin liukenevat liuottimet, joita kutsutaan "paisutusaineiksi" ja jotka kykenevät paisuttamaan muodostuneen kopolymerin, liuotineseokset, jotka sisältävät samanaikaisesti edellämainittuja paisutusaineita ja saostusaineita, orgaaniset nesteet, jotka ovat muodostuneet tällaisista paisutusaineista ja monovinyylisistä lineaarisista polymeereistä, jotka kykenevät muodostamaan homogeenisen nestefaasin paisutusaineen kanssa, ja liukenemattomat makromolekyylit kuten polyalkyleeniglykoleit, jotka ovat liukenevia monomeeriseoksiin ja ovat inaktiivisia muodostuvaa kopolymeriä kohtaan. Lisäaineet eivät ole rajoittuneet yllämainittuihin. Luonnollisesti voidaan käyttää mitä tahansa muuta tunnettua ainetta, joka kykenee tuottamaan huokoisia kopolymeerejä.

Yllämainitulla menetelmällä valmistetut huokoiset ristisilloittuneet kopolymerit voidaan tarvittaessa sulfonoida tai kloorimetyloida ja sitten aminoida ioninvaihtohartsiksi. Tämä ioninvaihtohartsin on yhtä toivottava tämän keksinnön tarkoitukseen kuin edellämainittu huokoinen kopolymerikin.

Ristisilloittuneen kopolymerin huokoiset helmet saattavat olla kaupallisesti saatavissa oleva tuote. Esimerkiksi ne

voivat olla yllämainitun Amberlite-sarjan tai eri synteettisten adsorbenttien ioninvaihtohartseja. Sitäpaitsi useat kaupallisesti saatavat tuotteet kuten Diaion (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.:n omistama rekisteröity tavaramerkki) ja Dowex (Dow Chemical Companyn omistama rekisteröity tavaramerkki) ovat luonnollisesti käyttökelpoisia tähän tarkoitukseen.

Toivottava adsorbentti muodostetaan hiiltämällä ylläkuvatulla menetelmällä saatuja ristosilloittuneen kopolymerin huokoisia helmiä tavallisella menetelmällä. Esimerkkeinä tavanomaisista menetelmistä, jotka ovat käyttökelpoisia hiiltämisessä ovat ne, jotka on tuotu esiin japanilaisissa kuulutusjulkaisuissa 53594/74, 50088/78, 126390/76, 30799/77, 63691/76. Haluttu hiiliadsorbentti saadaan hauduttamalla ristosilloittuneen kopolymerin huokoisia helmiä esimerkiksi rikkihapossa, typpidioksidissa tai kloorissa ja termisesti hajoittaen haudutettavia huokoisia helmiä lämpötila-alueella 300 - 900 °C. Ylläkuvatusti saatua adsorbenttia voidaan käyttää modifiomattomassa muodossaan. Se voidaan ottaa käyttöön tarvittaessa sen jälkeen, kun se on läpikotaisin aktivoitu höyryllä tai sinkkikloridin vesiliuoksella.

Ylläkuvatulla menetelmällä saatuna kaupallisena tuotteena on saatavissa Ambersorb (Rohm and Haas Co.:n omistama rekisteröity tavaramerkki). Sitä voidaan käyttää valmistettaessa tätä keksintöä. Tämä adsorbentti on helmien muodossa, sillä on alhainen tuhkasisältö ja sille on luonteenomaista erinomainen kulutuskestävyys ja fysikaalinen lujuus. Radikaalisten fysikaalisten ominaisuuksien eroavaisuuksien lisäksi huomattava eroavaisuus adsorbentin ja kaupallisesti saatavien hienoksi jauhettujen ja rakeisten aktiivihiliin välillä on peräisin tosiasista, että ristosilloittuneen polymerin huokoiset helmet säilyttävät runkorakenteensa koskemattomana hiilto- ja aktivointikäsitelyissä. Tämän huomatta-

van eron uskotaan vaikuttavan suureen eroon pyrogeenien adsorptiokyvyssä.

Tämän keksinnön mukaista adsorbenttia käytetään lääkinällisiin tarkoituksiin käytettävien vesien käsittelyssä, joita ovat esimerkiksi keinoitekoisissa sisäelimissä käytettävä vesi, injektiovesi, kirurgisissa leikkauksissa käytettävä vesi, ampulleissa jaettavien liuosten vesi, Ringerin liuoksen valmistuksessa käytettävä vesi, fysiologisten suolaliuosten valmistukseen käytettävä vesi, farmaseuttisten tuotteiden valmistukseen käytettävä vesi, ja puolijohdeelementtien valmistukseen käytettävä vesi. Sitä käytetään esimerkiksi superpuhtaan veden tuotantolaitteistossa käsittelemällä normaalisti puhdasta vettä äärimmäiseen puhtauteen, siis tasoon, jossa pyrogeenit ovat olennaisesti poissa.

Esimerkiksi Rohm and Haas Co.:n valmistaman Amberlite XE -sarjan adsorbentti on helmien muodossa ja sillä on alhainen tuhkapitoisuus ja sille on ominaista erinomainen kulutuskestävyys ja fysikaalinen lujuus. Näillä toisarvoisilla ominaisuuksilla on erikoismerkitys puhtaan veden endotoksiinikäsittelyssä.

Tehokkaan endotoksiinin adsorptiokyvyn lisäksi näistä ominaisuuksista johtuen tämän adsorbentin käyttö sallii toivotun endotoksiinin poistamisen puhtaasta vedestä huonontamatta käsitellyn veden laatua.

Tavallisella vedenkäsittelyyn tarkoitettulla aktiivihieillä on se haitta, että se muodostaa lämpimän kasvualustan bakteerinkasvulle amorfisuutensa vuoksi, se rapautuu puutteellisen fysikaalisen lujuuden ja kulutuskestävyyden takia, pysyy hienoksi jakautuneiden partikkeleiden muodossa käsittelylaitteistossa ja siis huonontaa käsitellyn veden laatua. Perustavaa laatua olevien fysikaalisten ominaisuuksien eroavaisuuksien lisäksi huomattava eroavaisuus tämän keksinnön

mukaisen adsorbenttin ja kaupallisesti saatavissa olevan hienoksijauhetun tai rakeisen aktiivihiilen välillä on siinä tosiasiaassa, että ristisilloittuneen polymeerin huokoiset helmet säilyttävät runkorakenteen koskemattomana hiilto- ja aktivaatiokäsittelyissä. Tämä huomattava eron uskotaan vaikuttavan suureen eroon endotoksiinin adsorptiokapasiteetissa.

Deionisoidun veden haluttu käsittely tämän keksinnön hiili-adsorbentilla voidaan toteuttaa menetelmällä, jossa deionisoitu vesi johdetaan sopivan kokoisen kolonnin läpi, joka on pakattu tällä adsorbentilla.

Tämän keksinnön menetelmän sisällyttäminen yksinkertaistetun puhtaan veden tuotantolaitteistoon toteutetaan edellä mainitulla hiiliadsorbentilla käsittelemällä deionisoitua vettä, jota saadaan ioninvaihtohartsikäsittelyllä tai käsittelemällä deionisoitua vettä, jota saadaan aktiivihiilikäsittelyllä ja lisäksi ioninvaihtohartsikäsittelyllä.

Lääkinnälliseen tarkoitukseen tarkoitettua superpuhtaan veden, kuten pyrogeenittömien injektiooliuosten valmistukseen käytetyn veden, ja yhä korkeamman integraation omaavien puolijohde-elementtien valmistuksessa tarvittavan ultrasuperpuhtaan veden tulee täyttää tiukka standardi, jonka mukaan elävien mikro-organismien määrä ei saisi ylittää määrää 0.02/ml. Tällaisen superpuhtaan tai ultrasuperpuhtaan veden tuotannossa elävät mikro-organismit tapetaan ultraviolettivalolla. Koska endotoksiinit vapautuvat kuolleista mikro-organismeista veteen, tässä keksinnössä tarkasteltu käsittely endotoksiinin poistoon toivotaan suoritettavan ultraviolettivalokäsittelyn jälkeen ja ennen regeneraatiotyyppistä sekätäyteioninvaihtohartsikolonnia tai suoritettavaksi ennen suodatuskalvokäsittelyä alkuperäisen menetelmän loppuvaiheessa.

Tarkemmin sanottuna superpuhtaan tai ultrasuperpuhtaan veden tuotannossa tässä keksinnössä tarkasteltu endotoksiinin poistaminen voidaan tehokkaasti suorittaa halutussa kohdassa vesivarastosäiliön ja suodatuskalvon välillä kokonaisena käsittelysarjana käyttäen inoninvaihtohartsikolonnia, vesivarastosäiliötä, ultravioletivalostrerilisaattoria, regeneraatiotyyppistä sekätäyteloninvaihtohartsikolonnia, ja suodatuskalvoa kuten ultrasuodatuskalvoa tai käänteisosmoosikalvoa.

Verrattuna tavalliseen aktiivihilliadsorbenttiin tämän keksinnön mukaista adsorbenttia voidaan käyttää hyvin yksinkertaisesti ja tehokkaasti sellaisen veden valmistuksessa, joka ei oleellisesti sisällä pyrogeeniä. Lisäksi tämä hiiliadsorbentti mahdollistaa helposti puhtaan (superpuhtaan tai ultrasuperpuhtaan) veden valmistuksen, joka ei oleellisesti sisällä endotoksiinia suuressa määrin.

Tämä keksintö kuvataan erityisesti alla viitaten toimiviin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

1.5 litraan tislattua vettä liuotettiin 5.0 g polyvinyylialkoholia, 2 g karboksimetyyliseluloosaa ja 56 g NaCl. Saatuun liuokseen lisättiin seos, jossa oli 200 g styreeniä, 132 g divinyylibentseeniä (kaupallinen tuote 59 %), 240 g butanolia ja 1.5 g bentsoyyliperoksidia ja annettiin reagoida sekoittaen 85 °C:ssa kuusi tuntia. 40 g saatua ristosilloittuneen polymeerin huokoisia helmiä sulfonoitiin 110 °C:ssa kuusi tuntia 500 g:ssa 15 %-savuavaa rikkihappoa. Sitten ne pestiin H₂SO₄:lla ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin. Sen lisäksi sulfonoidut huokoiset polymeerihelmet kalsinoitiin nopeudella 300 °C/h nousevalla lämmöllä lämpötilaan 950 °C. Saaduilla kalsinoituilla huokoisilla

polymeerihelmillä oli näennäis ominaistiheys 0.5 ja huokos-tilavuus 0.6 g/cm^3 . Huukoiset hiilihelmet aktivoitiin vesihöyryilmakehässä $800 \text{ }^\circ\text{C}$ kaksi tuntia. Täten saatiin hiiliadsorbenttia, jonka pinta-ala oli $1100 \text{ m}^2/\text{g}$.

Esimerkki 2

1.5 litraan tislattua vettä liuotettiin 5.0 g polyvinyylialkoholia, 2 g karboksimeetyyliselluloosaa ja 56 g NaCl. Saatuun liuokseen lisättiin seos, jossa oli 200 g styreeniä, 132 g divinyylibentseeniä (kaupallinen tuote 59 %), 240 g toluenia ja 1.5 g bentsoyyliperoksidia ja sen annettiin reagoida sekoittaen $85 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa kuusi tuntia. 40 grammaa näin saatua ristosilloittuneen polymeerin huukoisia helmiä sulfo-noitiin $110 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa kuusi tuntia 500 g :ssa 15 %-savuavaa rikkihappoa, pestiin ensiksi rikkihapolla sen jälkeen vedellä ja kuivattiin. Sitten sulfonoidut huukoiset polymeerihelmet kalsinoitiin N_2 ilmakehässä nopeudella $300 \text{ }^\circ\text{C}/\text{h}$ nousevalla lämmöllä lämpötilaan $950 \text{ }^\circ\text{C}$. Niillä oli näennäis ominaistiheys 0.55 ja huokostilavuus 0.6 g/cm^3 . Huukoiset hiilihelmet aktivoitiin vesihöyryilmakehässä lämpötilassa $800 \text{ }^\circ\text{C}$ kaksi tuntia. Täten saatiin hiiliadsorbenttia, jonka pinta-ala oli $1020 \text{ m}^2/\text{g}$.

Esimerkki 3

Kaupunkiveden, joka säilytettiin viisikerroksisen rakennuksen katolla olevassa syöttötankissa, pyrogeenien tasapainokonsentraatio tarkastettiin hiiliadsorbenttien Amborsorb XE-340, 347, ja 348 ja aktivoitujen hiilihelmien (öljypiki), jonka oli valmistanut Kureha Chemical Industry CO., LTD, suhteen. Vertailun vuoksi samojen pyrogeenien tasapainokonsentraatio tarkastettiin hiiltämättömän huukoisen ristosilloittuneen polymeeriadsorbentin, XAD-2:n, helmien

suhteen. Tulokset on esitetty liitteessä olevassa kuviossa. Tiedoista huomataan, että edellä mainittu hiiliadsorbentti osoitti suurta adsorptiokykyä verrattuna aktiivihiileen nesteellä, jossa oli monenlaisia suoloja ja orgaanisia hiiliyhdisteitä korkeassa pitoisuudessa. Pyrogeenikonsentraatio määritettiin toksinometrillä, jonka oli valmistanut Wako Junyaky K.K., käyttäen limulus amebocyte lysate'a, jonka myös oli valmistanut sama yhtiö. Käytettyjen adsorbenttien analyysit ja käytetyn veden analyysit on esitetty alla.

	Ambersorb		Kureha BAC	XAD-2	
	XE-340	-347	-348	MP	
Pinta-ala (m^2/g)	374	345	500	1160	300
Huokostilavuus (m^3/g)	0.346	0.425	0.580	0.633	0.64
Irtotiheys (g/cm^3)	0.6	0.7	0.6	0.6	-
Hiukkasen halkaisija (mm)	0.84~ 0.30	0.84~ 0.30	0.84~ 0.30	0.59~ 0.25	0.25~ 0.85
Tuhkasisältö (%)	0.2	0.16	0.02	0.01	-

Kaupunkiveden analysointi

Kokonais orgaaninen hiili	1.5 mg/l	Kalsium	16 mg/l
Sähkönjohtavuus	260 MS/cm	Natrium	24 mg/l
Vapaa kloori	0.2 mg/l		
Kloori-ioni	41 mg/l	Elävien mikro-organismien lukumäärä	0/100 ml
Sulfaatti-ioni	33 mg/l		
Silika	14 mg/l		

Esimerkki 4

Raakavetenä käytettiin kaupunkivettä, joka sisälsi pyrogeenia pitoisuudessa 80 ng/ml. Se tislattiin kerran kuparista valmistetussa tislauskattilassa. Sen jälkeen se tislattiin Pyrex-lasista valmistetussa tislauskattilassa ja saatiin tislattua vettä, jonka sähkönjohtavuus oli 1.2 MΩ/cm. Tislauskattilasta virtaava tislattu vesi vastaanotettiin polyetyleeniseen säiliöön, joka sisätilavuus oli 20 litraa ja se oli varustettu hiilidioksidiabsorptioputkella ja se jätettiin seisomaan kahden päivän ajaksi (jonka aikana siitä otettiin noin 2 litraa vettä säiliön alemmassa osassa olevasta hanasta). Tämän seisotuksen aikana tislattu vesi kontaminoitui mikro-organismissesti (150 elävää mikro-organismia/100 ml). Tässä vedessä havaittiin olevan pyrogeenejä pitoisuudessa 1 ng/ml. Kun tämä vesi ajettiin lasikolonien, joiden mitat olivat sisähalkaisija 10 cm ja korkeus 30 cm, läpi, ja jotka kukin erikseen sisälsivät 10 g Amborsorb XE-347, ja esimerkin 1 hiililadsorbenttia, joka oli saatu hiiltämällä ja aktivoimalla alla osoitettua makrohuokoista synteettistä polymeeriä, ja kaupallisesti saatavaa rakeista

Pittsburg aktiivihiiiltä tilavuusnopeudella (space velocity SV) 4 (nestenopeus, joka on kaksinkertainen adsorbentin määrään tunnissa). Alla on esitetty käsitellyn veden määrä, jolla on saavutettu pyrogeenin havaitsemisraja 0.01 ng/l.

	Ambersorb XE-347	Esimerkin 1 adsorbentti	rakeinen Pittsburg aktiivihiiili
Käsitelty määrä (l) 25°C	20	18	4.2
Käsitelty määrä (l) 40°C	17	15	3.0

Esimerkki 5:

Kun valmistettiin 50 l fysiologista suolavettä, joka sisälsi 0.9 g natriumkloridia 100 cm³:ssa sterilisoitua vettä, joka oli tehty japanilaisen farmakopean standardin mukaiseksi, sen havaittiin kontaminoituneen pyrogeenillä pitoisuuteen 0.15 ng/l. Tämä suolavesi jaettiin kahteen osaan, jotka ajettiin läpi lasikolonniin, joiden sisähalkaisija oli 3 cm ja jotka kukin erikseen oli pakattu 250 ml:lla Pittsburg kookospähkinäkuori-aktiivihiiilellä ja 250 ml Ambersorb XE-348:lla tilavuusnopeudella (SV) 20. Fysiologisen suolaliuoksen vedessä, joka kulki Ambersorb XE-348:n läpi, pyrogeenipitoisuus havaittiin olevan alle 0.01/ng/ml. Aktiivihiiilellä käsitellyssä fysiologisessa suolavedessä pyrogeenipitoisuus oli 0.03 ng/ml.

Esimerkki 6

Jotta saataisiin takaisin eri proteiinit ja nukleiinihapot kolibakteerin (E.Coli : IAM 1268) solu-uutoksesta, solu-uutokset tilavuudeltaan 2,5 ml (pH 5.6) pakattiin kukin erikseen kahteen lasikolonnin, joihin oli pakattu kuhunkin erikseen 100 ml Ambersorb XE-350 ja 100 ml rakeista Tsurumi Soda aktiivihiiiltä Hc-30. Sen jälkeen ajettiin Otsuka Pharmaceutical'n valmistamaa injektiovettä ajettiin näiden lasipylväiden läpi tilavuusnopeudella (SV) 1 huoneenlämpötilassa tehostamaan endotoksiinin poistamista. Saatiin siis eluaatit kukin tilavuudeltaan 200 ml. Näiden eluaattien endotoksiinipitoisuudet olivat seuraavat:

	Endotoksiinipitoisuus
Raakaneste	4×10^5 (ng/2.5 ml solu-uutosta)
Eluaatti Ambersorb XE-340:sta	<0.01 (mg/ml)
Eluaatti Tsurumi Sodan rakeisesta aktiivihiiilestä	0.5 (mg/ml)

Esimerkki 7:

Laitteistoa, joka oli tarkoitettu deionisoidun veden tuotantoon kupunkivedestä, ja joka muodostui rakeisesta aktiivihiihlikolonnista, geelityyppisestä kationinvaihtohartsikolonnista, geelityyppisestä anioninvaihtohartsikolonnista, sekätäytetyyppisestä ioninvaihtohartsikolonnista, joka oli huokoisten ristosilloittuneiden polymeerihelmien muodossa, käytettiin jaksoittain syöttämällä noin 100 litraa kaupunkivettä noin neljän tunnin kuluessa sykliä kohti. Sen jälkeen kun tätä käyttöä oli jatkettu noin kaksi viikkoa, endotok-

siini alkoi vuotaa deionisoituun veteen keskimääräisellä tasolla 1.5 ng/ml.

Sen jälkeen kationin- ja anioninvaihtohartsit regeneroitiin tavanomaisella tavalla. Tämän regeneroinnin jälkeen kaupunkiveden ajaminen laitteiston läpi aloitettiin uudelleen. Tässä käytössä toimenpiteessä endotoksiini alkoi vuotaa deionisoituun veteen toisena käyttöpäivänä korkeammalla tasolla kuin aikaisemmin.

Kun koko laitteistoa tutkittiin vuodon syyn löytämiseksi, rakeisen aktiivihiilikolonnin havaittiin toimivan lämpimänä kasvatusalustana bakteerien kasvulle. Niinpä kaupunkivesi-putken syöttö vaihdettiin kolmeen putkeen, joista oli järjestetty kulkemaan sama määrä vettä. Ensimmäinen putki varustettiin kolonnilla, johon oli pakattu 300 g Ambersorb XE-347, toinen putki kolonnilla, johon oli pakattu 300 g rakeista Pittsburg aktiivihiiltä, jonka oli tuottanut Calcon Corp., ja kolmas putki pylväällä, joka oli pakattu 300 g Amberlite XAD-2, se on hiiltämätöntä ristosilloituneen polymeerin huokoisia helmiä, vastaavasti, ennen kuin kaupunkiveden syöttö alkoi.

Käsitellyn kaupunkiveden määrä ennen endotoksiinin määritysrajaa, 0.01 ng/ml, on esitetty alla.

	<u>Ambersorb</u> <u>XE-347</u>	<u>rakeinen Pittsburg</u> <u>aktiivihiili</u>	<u>XAD-2</u>
Käsitelty määrä (l)	1200	540	600

Esimerkki 8:

Pienessä laboratoriomittakaavan laitteistoa, joka oli tarkoitettu puhtaan veden tuotantoon kaupunkivesi raaka-

aineena, ja jossa kaupunkivesi oli sovitettu kulkemaan rakeisen aktiivihiihlikolonniin, geelityyppisen kationinvaihtohartsikolonniin, anioninvaihtohartsikolonniin, sekätäydetyyppisen ioninvaihtohartsikolonniin, joka oli huokoisten ristisilloittuneiden polymeerihelmien muodossa, läpi, varastoitiin 200 litran käsitellyn kaupunkiveden syöttösäiliöön (deionisoidun veden tuotantolaitteiston osa raakaveden puolella oli automaattisesti käynnistetty niin, että se salli syöttösäiliön pitää 200 litraa vettä koko ajan), edelleen vesi syöttötankista johdettiin ultraviolettivalosterilisaattorin läpi, ja ultrasuodatuskalvon läpi käyttöpisteeseen (hana) ja käyttämätön vesi palautettiin syöttötankkiin, käsitelty vesi kerättiin (noin 100 litraa vettä, jonka puhtaus oli 18.2 MΩ*cm päivää kohti). Kun tätä käyttöä oli jatkettu viikko, otettiin vettä näytteeksi näytteenottokohdasta, joka sijaitsi regeneratiotyyppisen sekätäytteisen ioninvaihtohartsikolonniin ja ultrasuodatuskalvon välissä ja analysoitiin. Näytteen havaittiin sisältävän endotoksiinia pitoisuudessa 0.5 ng/ml.

Niinpä pylväs, joka oli pakattu 500 g Ambersorb XE-340:llä, asetettiin laitteistoon ultraviolettisterilisaattorin jälkeen, endotoksiinitaso laitteistossa oli alle detektio-
rajan (0.01 ng/ml) vielä yhdeksän päivän kaupunkiveden ajon jälkeen. Kun sama määrä aktiivihiihlihelmiä, BAC-MP, jonka oli valmistanut Kureha Chemical Industry Co., Ltd. käytettiin Ambersorb XE-340 sijasta, endotoksiinin vuotaminen alkoi neljäntenä päivänä kaupunkiveden ajon jälkeen.

Esimerkki 9.

Laitteistoa, joka oli tarkoitettu deionisoidun veden tuotantoon kaupunkivesi raaka-aineena ja koostui rakeisesta aktiivihiihlikolonnistas, geeli-tyyppisestä kationinvaihtohartsikolonnistas, geelityyppisestä anioninvaihtohartsikolonnistas,

sekatäytetyyppisestä ioninvaihtohartsikolonnistista, joka oli huokoisten ristosilloittuneiden polymeerihelmien muodossa, käytettiin jaksoittain syöttämällä noin 100 litraa kaupunkivettä noin kahden tunnin ajan, endotoksiini alkoi vuotaa deionisoituun veteen keskimääräisellä tasolla 1.5 ng/ml.

Sitten kaupunkivesiputken syöttöputki vaihdettiin kolmeen putkeen, joista oli järjestetty kulkemaan sama määrä vettä. Ensimmäinen putki varustettiin kolonnilla, johon oli pakattu 100 g Ambersorb XE-347, toinen putki kolonnilla, johon oli pakattu seos, jossa oli 50 g hiiliadsorbenttia, joka oli tehty hiiltämällä synteettistä adsorbenttia ja 50 g adsorbenttia, joka oli tehty hiiltämällä ja aktivoimalla synteettistä adsorbenttia, ja kolmas putki pylväällä, joka oli pakattu 100 g hiiltämättömällä huokoisella synteettisellä polymeerillä vertailun vuoksi, vastaavasti, ennen kuin kaupunkiveden syöttö alkoi.

Käsitellyn kaupunkiveden määrä ennen endotoksiinin määritysrajaa, 0.01 ng/ml, on esitetty alla.

(1) Ambersorb XE-347	1250 l
(2) Hiiliadsorbentti (hiilletty adsorbentti + hiilletty ja aktivoitu adsorbentti)	1180 l
(3) Huokoinen synteettinen polymeeri	580 l

Hiiliadsorbentin valmistumenetelmä on esitetty alla.

Huokoinen synteettinen polymeeri (3) saatiin liuottamalla 5.0 g polyvinyylialkoholia, 2 g karboksimeetyyliselluloosaa ja 56 g NaCl 1.5 litraan tislattua vettä, johon lisättiin

seos jossa oli 200 g styreeniä, 132 g divinyylibentseeniä (puhtaus: 59 %), 240 g butanolia, ja 1.5 g bentsoyyliperoksidia ja reagoittamalla saatua seosta sekoittaen 6 tuntia lämpötilassa 85 °C .

Sen jälkeen 250 g huokoista ristosilloittunutta polymeeriä sulfonoitiin 3100 grammassa savuavaa rikkihappoa 6 tunnin ajan lämpötilassa 110 °C. Polymeeri pestiin vedellä ja rikkihappopesun jälkeen se kuivattiin. Hiiliadsorbentti (2), tiheydeltään 0.5 g/cm³, huokostilavuudeltaan 0.6 g/cm³, saatiin hiiltämällä sulfonoitua polymeeriä lämpötilaan 950 °C nousunopeudella 300 °C/tunti N₂ kaasussa. Osa tuotetusta hiiliadsorbentista aktivoitiin vesihöyryllä 2 tuntia lämpötilassa 800 °C. Aktivoidun adsorbentin pinta-ala oli 1100 m²/g.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä veteen liunneen pyrogeenin poistoon siten, että vesi saatetaan yhteyteen hiiliadsorbenttin kanssa, **tunnettu** siitä, että hiiliadsorbentti on valmistettu hiiltämällä huokoisia ristosilloittuneen polymeerin helmiä, jotka on muodostettu kopolymeroimalla monovinyyylimonomeeriä ja polyvinyyylimonomeeriä, jolloin huokoiset ristosilloittuneet helmet säilyttävät runkorakenteensa koskemattomana hiiltokäsittelyssä.

2. Menetelmä endotoksiinin poistoon puhtaan veden tuotannossa vedestä, joka on deionisoitu ioninvaihtohartsilla siten, että endotoksiinia sisältävä deionisoitu vesi viedään kosketukseen hiiliadsorbenttin kanssa, **tunnettu** siitä, että hiiliadsorbentti on valmistettu hiiltämällä huokoisia ristosilloittuneen polymeerin helmiä, jotka on muodostettu kopolymeroimalla monovinyyylimonomeeriä ja polyvinyyylimonomeeriä, jolloin hiiltokäsittely sallii huokoisen ristosilloittuneen polymeerin runkorakenteen säilyä koskemattomana.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että adsorbentti aktivoidaan vesihöyryllä tai sinkkikloridin vesiliuoksella.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että adsorbentti saadaan hiiltämällä styreenin ja divinyylibentseenin sulfonoidun ristosilloittuneen kopolymerin huokoisia helmiä tai hiiltämällä näitä huokoisia helmiä ja sen jälkeen aktivoimalla saatu hiilletty tuote.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että huokoiset helmet on haudutettu ennen hiiltämistä.

6. Menetelmä superpuhtaan tai ultrasuperpuhtaan veden tuottamiseksi ajamalla pyrogeeniä sisältävää vettä peräkkäisten vaiheiden läpi, joita ovat ioninvaihto, veden varastointi, sterilointi ultraviolettivalolla, ioninvaihto regeneraatiotyypillisellä sekatäyteioninvaihtohartsilla, suodatus ultrasuodatuskalvolla tai käänteisosmoosikalvolla, **tunnettu** siitä, että varastointivaiheen ja suodatusvaiheen välissä pyrogeeniä sisältävä vesi viedään kosketukseen hiiliadsorbenttin kanssa, joka on valmistettu hiiltämällä huokoisia ristosilloittuneen polymeerin helmiä, jotka on muodostettu kopolymeroimalla mo-

novinyylimonomeeriä ja polyvinyylimonomeeriä, jolloin hiilto-
käsittely sallii huokoisen ristosilloittuneen polymeerin run-
korakenteen säilyä koskemattomana.

Patentkrav:

1. Förfarande för avlägsning av pyrogen som upplösts i vatten så att vattnet förs ihop med en koladsorbent, **kännetecknat** av, att koladsorbenten är tillverkad genom att förkola porösa pärlor av korsbroade polymerer som formats genom att kopolymera monovinylmonomerer och polyvinylmonomerer varvid de porösa korsbroade pärlorna bibehåller sin basstruktur oförändrad under förkolningsbehandlingen.

2. Förfarande för avlägsning av endotoxin ur vatten vid produktion av rent vatten, som har dejoniserats med jonväxlingsharts så att det dejoniserade vattnet som innehåller endotoxin förs i kontakt med en koladsorbent, **kännetecknat** av, att koladsorbenten är tillverkad genom att förkola porösa pärlor av korsbroade polymerer som formats genom att kopolymera monovinylmonomerer och polyvinylmonomerer varvid den porösa korsbroade polymerens basstruktur bibehålls oförändrad under förkolningsbehandlingen.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av, att adsorbenten aktiveras med vattenånga eller med en vattenlösning av zinkklorid.

4. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av, att adsorbenten erhålles genom att förkola en styrens och en divinylbensens sulfonerade korsbroade kopolymers porösa pärlor eller genom att förkola dessa porösa pärlor och där-
efter genom att aktivera den erhållna förkolnade produkten.

5. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av, att de porösa pärlorna har digererats före förkolningen.

6. Förfarande för att framställa superrent eller ultrasuperrent vatten genom successiva skeden, som omfattar jonväxling, lagring av vattnet, sterilisering med ultraviolett ljus, jonväxling med ett blandfyllnadsjonväxlingsharts av regenererings typ, filtrering med ultrafiltreringshinna eller med reversibel osmoshinna, **kännetecknat** av, att mellan lagringsskedet och filtreringsskedet förs vattnet i kontakt med en koladsorbent som är tillverkad genom att förkola porösa pärlor av korsbroade polymerer som formats genom att kopolymera monovinylmonomerer och polyvinylmonomerer varvid den porösa korsbroade polymerens basstruktur bibehålls oförändrad under förkolningsbehandlingen.

