



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120245** (13) **C2**
(51) МПК**B01D 15/26** (2006.01)**A24B 15/24** (2006.01)**B01J 20/26** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 09233	(72) Винахідник(и):	Біллінг Йохан Фредрік (SE), Свенссон Старк Ян Роберт Крістіан (SE), Уільмаз Есевіт (SE), Карлссон Ола Йохн Івар (SE)
(22) Дата подання заявки:	21.12.2012	(73) Власник(и):	БРІТІШ АМЕРІКАН ТОБАККО (ІНВЕСТМЕНТС) ЛІМІТЕД, Globe House, 1 Water Street, London, WC2R 3LA, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.11.2019	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1200878.5, 1211348.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO2008068153, A2, 12.06.2008 WO2012158915, A2, 22.11.2012 WO2010085851, A1, 05.08.2010 GB1441543, A, 07.07.1976 US2011054132, A1, 03.03.2011 WO2007067140, A1, 14.06.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.01.2012, 26.06.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB, GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2014, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.11.2019, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/GB2012/053247, 21.12.2012		

(54) КУЛЬКИ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО ВИДАЛЕННЯ НІТРОЗОВМІСНИХ СПОЛУК**(57) Реферат:**

У заявці описаний не підданий молекулярному вдруковуванню полімер, який здатний адсорбувати специфічні для тютюну нітрозаміни, вказаний полімер утворений з мономера, який містить полярні функціональні групи, і зшиваючого реагенту, який є некислотним, один із зазначених мономерів є гідрофільним, другий є гідрофобним. Кульки можна отримати суспензійною полімеризацією мономера і зшиваючого реагенту у водному середовищі в присутності стеричного стабілізатора і пороутворювача виділення полімеризованого матеріалу з реакційної суміші. Кульки можна застосовувати, наприклад, для аналізу та виділення нітрозамінів з біологічних рідин і для обробки та виготовлення тютюнових продуктів і тютюнових матеріалів.

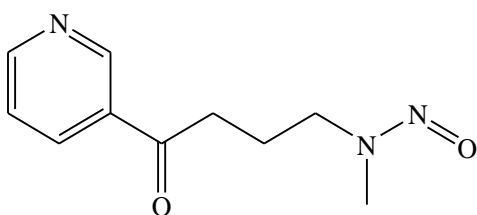
UA 120245 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

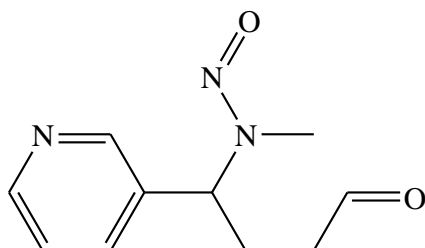
Даний винахід належить до способу видалення нітрозовмісних сполук з матеріалу, що містить такі сполуки. В одному варіанті здійснення воно належить до пористих кульок абсорбуючого матеріалу і до їх застосування для видалення нітрозовмісних сполук з матеріалу, який містить їх. Воно також належить до способів отримання кульок за допомогою суспензійної полімеризації. Воно також належить до тютюну і його похідних, в яких вміст нітрозовмісних сполук зменшено порівняно з ніотином за допомогою способів або з застосуванням пористих кульок, пропонує в даному винаході.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

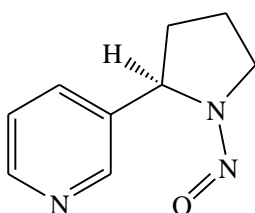
В тютюновій промисловості сорбенти використовують для селективного кількісного визначення небезпечних сполук, що містяться в продуктах на основі тютюну або видалення таких сполук з таких продуктів і ці сполуки спочатку містяться в самих свіжих листках тютюну або утворюються при обробці продукту (наприклад, при зав'язуванні) або його споживанні (наприклад, шляхом куріння або жування). Прикладами таких сполук є нітрозовмісні сполуки, такі як нітрозаміни, особливо нітрозосполуки, відомі, як специфічні для тютюну нітрозаміни ("СТНА") та їх попередники. СТНА включають:



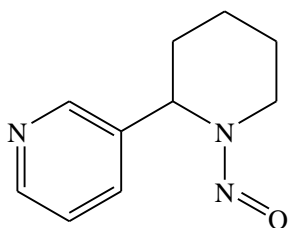
4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон ("NNK"),



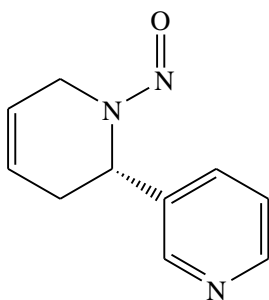
4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)бутаналь ("NNA"),



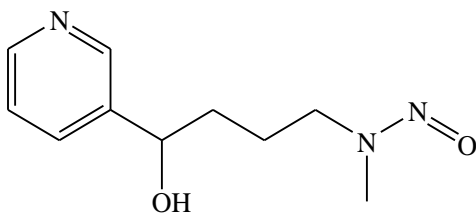
N-нітрозонорнікотин ("NNN"),



N-нітровоанабазин ("NAB"),

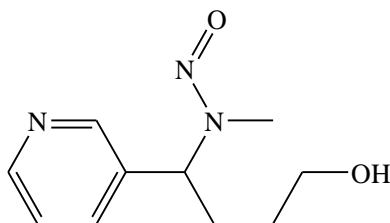


N-нітрозоанатабін ("NAT"),



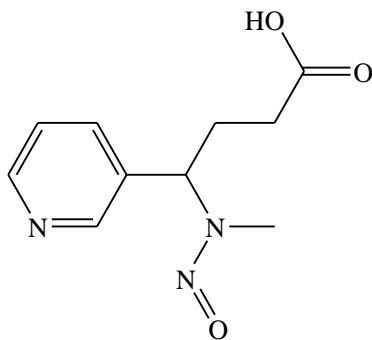
5

4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанол ("NNAL"),



10

4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)-1-бутанол ("ізо-NNAL") і



15

4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)бутанову кислоту ("ізо-NNAC").

Матеріали, отриманий за допомогою молекулярного вдрукування (молекулярно вдруковані полімери або "МВП"), є полімерами, що містять центри, яким додана здатність селективно зв'язуватися з цільовими сполуками.

Зроблена спроба видалення нікотину з тютюнового диму з використанням МВП, як це описано в публікації Liu, Y., et al., Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction Sorbent for Removal of Nicotine from Tobacco Smoke, Analytical Letters, Vol. 36, No. 8, pp. 1631-1645 (2003). МВП, описані в цій публікації розроблені для зв'язування нікотину, а не нітрозамінів. Залишається неясним, чи дійсно МВП є селективним по відношенню до нікотину, оскільки в науковій методиці, використаної для отримання даних, були відсутні основні перевірочні елементи.

В WO 2005/112670, розкриття якої включений в даний винахід в якості посилання, розкриті МВП, які більш селективні по відношенню до СТНА, ніж по відношенню до нікотину. А саме, при взаємодії з сумішшю СТНА і нікотину МВП адсорбують пропорційно більше СТНА, ніж нікотину. МВП одержують шляхом полімеризації кислого або сильно кислого мономера, такого як метакрилова кислота ("МАС"), трифторметакрилова кислота ("TFMAA"), 4-вінілбензойна кислота

або 4-вінілбензолсульфонова кислота, з використанням зшиваючого реагенту, такого як етиленглікольдиметакрилат ("ЕДМА"), триметилпропантриметакрилат (ТРІМ) або пентаерітриттетраакрилат, в присутності молекули-шаблону, такий як 4- (метилпропеніламіно) -1-піридин-3-ілбутан-1-ол ("4МРАРВ") або піридинкарбінол. Одержані матеріали описані в

прикладях, як знаходяться в порошкоподібній формі, отриманої подрібненням і помелом твердого полімеру.

В WO 2008/068153, розкриття якої включений в даний винахід в якості посилання, також розкрито МВП, селективні по відношенню до СТНА, які отримані шляхом полімеризації нейтральних мономерів, таких як 2-гідроксиетилметакрилату ("ГЕМА"), з гідрофобними зшиваючими реагентами, такими як ЕДМА, в присутності молекули-шаблону, такий як енаміновий, амідний або сульфонамідний аналог СТНА. В WO 2008/068153 для зіставлення також розкритий не підданий молекулярному вдруковуванню полімер ГЕМА і ЕДМА. Полімери описані в прикладах, як знаходяться в формі моноліту, який можна подрібнити і розмолоти в порошок.

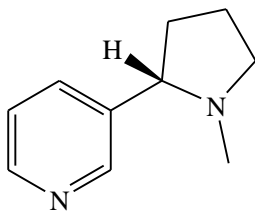
КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Згідно винаходу було встановлено, що деякі не піддані молекулярному вдруковуванню полімери ("НВП"), які в широкому сенсі включають не піддані молекулярному вдруковуванню полімери некіслого мономера (наприклад, моноалкенільного мономера) і зшиваючого реагенту (наприклад, ді-, три або поліалкенільного мономера), містять полярні функціональні групи, один мономер або зшиваючий реагент є гідрофільним, інший є гідрофобним, можна використовувати для видалення одного або більшої кількості нітрозомісних сполук з матеріалу, що містить сполуку або сполуки.

Одним об'єктом даного винаходу є спосіб селективного видалення нітрозомісної сполуки з матеріалу, що містить сполуку, вказаний спосіб включає взаємодію матеріалу з не підданим молекулярному вдруковуванню полімером некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною.

НВП також можуть бути застосовні для селективного видалення нітрозомісних сполук з їх сумішей з ніотином. Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб селективного видалення нітрозомісної сполуки з матеріалу, що містить сполуку і нікотин, вказаний спосіб включає взаємодію матеріалу з селективно адсорбуючим ним підданим молекулярному вдруковуванню полімером некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною.

Нікотин формули



як можна бачити, містить гетероароматичне і гетероциклоаліфатичний атоми азоту, але не містить у своїй молекули нітрат-, карбонільну, гідроксильну або карбоксилатні групи. Передбачається, хоча даний винахід не залежить від цієї теорії, що застосування сополімеру, одержаного з мономерів, які мають різну гідрофобність, призводить до конфігурації ділянок або доменів, які переважно пов'язуються з неполярними фрагментами відповідних невеликих молекул, і ділянок або доменів, з якими полярні фрагменти відповідних невеликих молекул можуть легше зв'язатися і, можливо, утворити водневі зв'язки, ці ділянки або домени призводять до спостережуваних відмінностей в адсорбції без необхідності молекулярного вдруковування.

Іншим об'єктом даного винаходу є пористі кульки з непідданого молекулярного вдруковування полімеру некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, і додатково містить залишки полівінілового спирту.

Даний винахід також належить до способу отримання кульок полімеру некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, і додатково містить залишки полівінілового спирту, спосіб включає суспензійну полімеризацію (а) мономерної фази, яка містить пороутворювач, ініціатор, некіслотний мономер і зшиваючий реагент, що містять полярні функціональні групи, і

(b) водної фази, яка містить полівініловий спирт в такій кількості, що залишки полівінілового спирту знаходяться в кульках в кількості, ефективній для промотування селективності.

Встановлено, що умови для суспензійної полімеризації, які ефективні для отримання полімерних кульок, які мають селективність по відношенню до нітрозосполук, особливо по відношенню до СТНА порівняно з нікотинном, є більш вимогливими, ніж умови для звичайної блок-полімеризації. Передбачається (хоча даний винахід не залежить від цієї теорії), що комбінація відносно великих кількостей нерозчинного у воді ініціатора і відносно великих кількостей полівінілового спирту призводить до того, що залишки полівінілового спирту прищеплюються до отриманого полімеру. Передбачається, що ці залишки разом з вільними радикалами, що утворюються з відносно великих кількостей ініціатора, які промотують щеплення, щонайменше частково визначають селективність і також можуть впливати на характеристики полімеру, наприклад, приводити до укорочення ланцюгів і збільшенню ступеня зшивання. Хоча полівініловий спирт відомий, як диспергуючий засіб при суспензійної полімеризації вінілових і дивінілових мономерів, наприклад, у присутності толуолу в якості неводного розчинника для суміші мономерів, його здатність промотувати селективність стосовно нітрозосполук раніше не описана. Okay et al., J. App. Polymer Sci., 46, 401-410 розкрили отримання кополімерних кульок 2-гідроксиетилметакрилату і етиленглікольдиметакрилату. Полімеризацію проводять в 20 % водному розчині хлориду натрію з бентонітом в комбінації з желатином як стабілізатор суспензії і з 1,5 % мас. Бензоілпероксид в якості ініціатора. Не очікується, що ці кульки мають таку ж селективність, як описані в даному винаході. Крім того, встановлено, що водні середовища, не містять розчинних солей, ефективні для отримання кульок, які мають вказану вище селективність.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до молекулярно вдрукованих пористих кульок полімеру некіслого мономера і зшиваючого реагенту, містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, і додатково містить залишки полівінілового спирту.

Для отримання молекулярно вдрукованих полімерних кульок даний винахід включає суспензійну полімеризацію некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, в присутності структурного аналога СТНА і полівінілового спирту з отриманням молекулярно вдрукованого полімеру, пов'язаного зі структурним аналогом СТНА і містить залишки полівінілового спирту, і видалення структурного аналога СТНА з кульок.

Матеріали, з яких видаляють нітрозосполуки, можуть містити тільки нітрозосполуки або містити їх разом з іншими сполуками, включаючи нікотин. В деяких варіантах здійснення матеріал містить тютюн (цей термін включає листя тютюну, середні жилки тютюнового листа, замітники тютюну і суміші тютюну та заміників тютюну). В іншому варіанті здійснення матеріал містить похідні тютюну, включаючи, наприклад, екстракт тютюну, отриманий взаємодією тютюну з розчинником. Іншими прикладами похідних тютюну є дим або аерозоль, що утворюється при горінні або термічному розкладанні тютюну. У цих випадках матеріал зазвичай містить нікотин разом з нітрозосполуками, а саме, СТНА.

В одному варіанті здійснення, наприклад, тютюн можна обробити водою або іншою екстрагуючою рідиною з отриманням екстракту; екстракт можна обробити полімером, визначеним вище; і матеріал, що залишився в екстракті, можна повторно об'єднати з тютюном. Полімер можна промити після обробки екстракту і нікотин витягти з промивних розчинів, і нікотин, який містився в промивних розчинах повторно об'єднати з обробленою рідиною.

Даний винахід також належить до сигарети або іншого продукту, що містить тютюновий матеріал, в якому зменшений вміст нітрозамінів в порівнянні з нікотинном, зменшення проведено шляхом обробки тютюнового матеріалу водою або іншою екстрагуючою рідиною з отриманням екстракту; обробки екстракту селективно адсорбуючих не підданих молекулярному вдрукуванню полімером некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною; і об'єднання матеріалу, що залишився в екстракті, з тютюновим матеріалом.

Даний винахід також належить до набору, що включає кульки полімеру некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, полімер містить залишки полівінілового спирту і більш селективний по відношенню щонайменше до однієї нітрозомісної сполуки, ніж по відношенню до нікотину, і додатково включає один або більшу кількість наступних об'єктів:

(а) інструкції по застосуванню кульок для проведення щонайменше однієї з таких дій: аналізу, виявлення, кількісного визначення, відділення, екстракції, зменшення вмісту або видалення нітрозомісних сполук, що містяться в зразку;

(b) колонку для твердофазної екстракції ("ТФЕ"), хроматографії або іншої методики фільтрування;

(c) деяка кількість будь-яких із зазначених вище кульок, розділена на окремі порції, придатні для завантаження в колонку для фільтрування;

5 (d) колонку для ТФЕ, хроматографії або іншого фільтрування, заповнену деякою кількістю будь-яких із зазначених вище кульок;

(e) реагенти для кондиціонування колонки;

(f) реагенти для елюювання колонки і регенерації кульок; і

10 (g) один або більшу кількість наступних об'єктів: шпатель, мірний циліндр, стакан або інший засіб для операцій з інгредієнтами.

Зокрема, до зазначених вище кульок або набору або іншого застосування, зазначеному в даному винаході, може ставитися одна чи більша кількість з наступних:

(a) кульки можуть містити залишки полівінілового спирту;

15 (b) кульки можуть бути молекулярно вдрюкованими для видалення нітрозомісних сполук з матеріалу, який містить їх;

(c) кульки можуть видаляти нітрозомісні сполуки з матеріалу, який містить їх, але не є молекулярно вдрюкованими;

20 (d) неіслотний мономер можна вибрати з групи, що включає 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА), 2-гідроксіпропілметакрилат, 3-гідроксіпропілметакрилат, гліцеринмоноакрилат, гліцеринмонометакрилат, 2- (4-вінілфеніл) -1,3-пропандіол, акриламід, N-метілакриламід та їх суміші, і зшиваючий реагент є гідрофобним;

25 (e) зшиваючий реагент можна вибрати з групи, що включає етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА), триметилпропантриметакрилат ("ТРИМ"), тетраметиленглікольдиметакрилат, N, N'-метіленбісакриламід, N, N'-етіленбісакриламід, N, N'-бутиленбісакриламід, N, N'-гексаметіленбісакриламід і їх суміші;

(f) неіслотний мономер можна вибрати з групи, що включає стирол, метілстирол, етілстирол, 2-вінілпірідін, вінілтолуол, етілгексіакрилат (ЕГА), бутилметилакрилат (БМА), метилметакрилат і їх суміші, і зшиваючий реагент є гідрофільним;

30 (g) зшиваючий реагент можна вибрати з групи, що включає N, N'-метіленбісакриламід, ді (етиленгліколь) диметакрилат ("ДЕДМА"), пентаерітрітетраакрилат, три (етиленгліколь) диметакрилат, тетра (етиленгліколь) диметакрилат, полі (етиленгліколь) диметакрилат і пентаерітрітріакрилат (ПЕТРА) та їх суміші;

(h) полімером може бути сополімер 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА) та гідрофобного зшиваючого реагенту;

35 (i) полімером може бути сополімер 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА) і етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА);

(j) полімером може бути сополімер 2- або 3-гідроксіпропілметакрилата (ГПМА) і гідрофобного зшиваючого реагенту;

40 (k) полімером може бути сополімер 2- або 3-гідроксіпропілметакрилата (ГПМА) і етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА);

(l) фрагменти зшиваючого реагенту в полімері можуть перебувати в молярному надлишку по відношенню до кількості фрагментів мономера; або

(m) фрагменти зшиваючого реагенту і мономера можуть міститися в полімері в молярному відношенні, що становить від 3: 1 до 10: 1; або

45 (n) молярне ставлення фрагментів зшиваючого реагенту і неіслотного мономера в полімері може становити від 4:1 до 6:1.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

50 У наведених нижче прикладах описано конкретні варіанти здійснення НВП та їх застосування, але тільки як приклади і для ілюстрації, з посиланням на додані креслення, на яких представлено наступне:

на фіг. 1 приведений вид збоку часткового поздовжнього перерізу з розривом курильного виробу з фільтром для тютюнового диму, запропонованим в даному винаході;

на фіг. 2 наведено аналогічний представленою на фіг. 1 вид курильного виробу з альтернативним фільтром для тютюнового диму, запропонованим в даному винаході;

55 на фіг. 3 приведено поздовжній перетин колонки, використаної для хроматографічного або твердофазного поділу, включеної в набір;

фіг. 4а-4г графічно ілюструють деякі з даних, наведених у прикладі 11;

фіг. 5 і 6 графічно ілюструють деякі з даних, наведених у прикладі 12;

фіг. 7а, 7б, 8а-8г, 9а, 9б і 10 графічно ілюструють деякі з даних, наведених у прикладі 13.

60 На кресленнях подібні елементи позначені однаковими номерами. Якщо не вказано інше, то

матеріали, зазначені в прикладах, є у продажу або можна одержати за звичайними методиками.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС КРАЩИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

Полімери

Термін "некислотний" включає нейтральні, лужні та основні сполуки. Мономер-попередник полімеру є некислотним. Він може бути лужним або основним, але використання основних гідрофільних полімерів може привести до ускладнень при виготовленні, особливо при утворенні полімерних кульок. Тому краще, щоб мономер-попередники НВП були нейтральними. Сполука зазвичай вважається нейтральною, якщо вона не має заряду і нездатна віддавати або приєднувати протон, або якщо вона має значення рН, що дорівнює або є близькою до 7 (наприклад, 6,5-7,5).

Хімічні структури НВП подібні зі структурами всіх зшитих полімерів в тому відношенні, що кожен НВП складається з безлічі аналогічних груп атомів або молекул, які мають відносно низьку молекулярну масу, пов'язаних один з одним у каркасі молекули з утворенням більш великих молекул, які мають набагато більшу молекулярну масу. У структурі кожен фрагмент відповідає матеріалу, який зазвичай використовують для отримання полімеру, але відрізняється від нього в основному тим, що внутрішній зв'язок в мономері перегруповується з утворенням зв'язків між фрагментами в полімері. НВП включають фрагменти щонайменше двох типів, за структурою відповідних структурі некислотного мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною.

Хоча НВП можна вважати не підданими молекулярному вдрукуванню полімерами попередників, що включають мономер і зшиваючий реагент, що здатний до полімеризації з мономером, будь-який опис НВП в даному винаході з посиланням на мономер, які мають структури, які відповідають або аналогічні фрагментам, з яких складаються НВП і які здатні до співполімеризації, не слід інтерпретувати, як таке, що для виробництва або отримання НВП використовує або слід використовувати будь-яку конкретну методику або спосіб.

Ці два фрагмента НВП можуть відповідати мономеру і зшиваючого реагенту, які здатні до співполімеризації за будь-яким механізмом, включаючи вільнорадикальну полімеризацію, таку як що відбувається при полімеризації ненасичених сполук, або поліконденсацію, таку як що відбувається при утворенні складних полієфірів або поліамідів. Мономер зазвичай містить одну функціональну групу, яка здатна до полімеризації; зшиваючий реагент зазвичай містить безліч функціональних груп, здатних до полімеризації.

Якщо мономер і зшиваючий реагент є ненасиченими, то мономер може бути моно-або поліненасичених, зазвичай ненасиченим елементом є одна подвійна вуглець-вуглецевий зв'язок. Зшиваючий реагент може бути поліненасиченим (наприклад, містити 2 або 3, 4, 5 або більша кількість кратних зв'язків), зазвичай містить дві або більшу кількість подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків.

Ненасичені фрагменти в мономері і зшиваючому реагенті можуть міститися окремо у вигляді алкєнільної або акрилової функціональної групи. Прикладами алкєнільних функціональних груп є алкєнільні групи, що містять 1-10 або 1-6 атомів вуглецю, зокрема, вінільного, вініліденова, аллільна і ізопропільна групи. Прикладами акрилових функціональних груп є неалкєльовані і алкєльовані акрилоїльні групи, такі як акрилатна, метакрилатна і етакрилатна групи. Наприклад, мономер може бути моноалкєнільним і зшиваючий реагент може бути ді-, три, або поліалкєнільним.

Гідрофільні і гідрофобні характеристики НВП може бути додані за допомогою будь-якого з їх попередників, тобто зшиваючим реагентом або мономером. Наприклад, НВП можуть являти собою полімери некислотного гідрофільного мономера і гідрофобного зшиваючого реагенту. Альтернативно НВП можуть являти собою полімери некислотного гідрофобного мономера і гідрофільного зшиваючого реагенту.

Гідрофобні і гідрофільні характеристики сполуки, наприклад, НВП, мономера або зшиваючого реагенту, відображають полярність молекулярної структури сполуки, яка, в свою чергу, обумовлена нерівномірним розподілом електронів між атомами або групами, які розташовані одна за одною в молекулі. Якщо один атом має більшу електронегативність, ніж інший, то він притягує більшу кількість електронів зв'язку, ніж сусідній, і утворює електричний диполь. Наприклад, якщо атом вуглецю пов'язаний з атомом галогену, кисню або азоту, то атом вуглецю має меншу кількість електронів і тому має частковий позитивний заряд, а сусідній атом має частковий негативний заряд. Утворені в молекулі диполі впливають на взаємодію з іншими молекулами. Наприклад, внаслідок полярності молекули води (H₂O), полярні молекули зазвичай можуть дисоціювати у воді і тому зазвичай є більш гідрофільними, ніж неполярні молекули.

Мономер може бути гідрофобним або гідрофільним, вибраним відповідно до гідрофільного або гідрофобного характеру зшиваючого реагенту.

В деяких варіантах здійснення фрагменти зшиваючого реагенту в полімері знаходяться в молярному надлишку по відношенню до кількості фрагментів некислотного мономера. Таке молярне відношення фрагментів зшиваючого реагенту і некислотного мономера відповідно може становити від 3: 1 до 10: 1, в інших варіантах здійснення від 4:1 до 6:1.

Мономери, що містять полярні функціональні групи (такі як гідроксигрупу, амідну, імідну, аміногрупу, галоген, гідроксикалькільні або галогеналкільні групи, наприклад, C_1 - C_6 -гідроксикалькільні групи, прості ефірні або складноефірні групи), можуть бути особливо підходящими в комбінації з гідрофобного зшиваючим реагентом. Мономер може, наприклад, являти собою акрилову сполуку, таку як акриламід, метакриламід, N-метилакриламід. Мономер також можна вибрати з числа частково етерифікованих акрилових ефірів багатоатомних спиртів, таких як 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА), гліцеринмоноакрілат і гліцеринмонометакрілат, або з числа алкенільних сполук, що містять полярні функціональні групи, наприклад, 2- (4-вінілфеніл) -1,3-пропандіол. Також можна використовувати суміші будь-яких із зазначених вище.

У комбінації з гідрофільним зшиваючим реагентом можна використовувати некислотний гідрофобний мономер, такий як стірол. Можна використовувати гідрофобні мономери, містять полярні функціональні групи, такі як 2-етилгексилакрілат ("ЕГА"), бутилметилакрілат ("БМА"), вінілпіридин, або метилметакрилат.

Так, в одному варіанті здійснення некислотний мономер можна вибрати з групи, що включає 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА), 2-гідроксіпропілметакрілат, 3-гідроксіпропілметакрілат, гліцеринмоноакрілат, гліцеринмонометакрілат, 2-(4-вінілфеніл) -1,3-пропандіол, акриламід, метакріламід, N-метилакріламід, діетиламіноетилметакрілат (ДЕАЕМ) та їх суміші, і зшиваючий реагент може бути гідрофобним. В цьому випадку зшиваючий реагент можна вибрати з групи, що включає етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА), триметилпропантриметакрилат ("ТРИМ"), тетраметиленглікольдиметакрилат, N, N'-метиленбісакриламід, N, N'-етиленбісакриламід, N, N'-бутиленбісакріламід, N, N'-гексаметиленбісакріламід та їх суміші. В іншому варіанті здійснення мономер можна вибрати з групи, що включає стірол, метилстірол, етилстірол, 2-вінілпіридин, вінілтолуол, етилгексилакрілат (ЕГА), бутилметилакрілат (БМА), метилметакрилат і їх суміші, і зшиваючий реагент може бути гідрофільним. В останньому випадку зшиваючий реагент можна вибрати з групи, що включає N, N'-метиленбісакриламід, ді (етиленгліколь) диметакрилат ("ДЕДМА"), пентаерітрітетраакрілат, три (етиленгліколь) диметакрилат, тетра (етиленгліколь) диметакрилат, полі (етиленгліколь) диметакрилат і пентаерітрітріакрілат (ПЕТРА) та їх суміші.

В деяких варіантах здійснення полімером є сополімер 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА) та гідрофобного зшиваючого реагенту, наприклад, сополімер 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА) і етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА). Ним також може бути сополімер 2- або 3-гідроксіпропілметакрилата (ГПМА) і гідрофобного зшиваючого реагенту наприклад, сополімер 2- або 3-гідроксіпропілметакрилата (ГПМА) і етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА).

В одному варіанті здійснення мономером є некислотний мономер, що не представляє собою ГЕМА.

В іншому варіанті здійснення мономер являє собою комбінацію ГЕМА і щонайменше одного іншого здатного до полімеризації мономера, такого як будь-який з мономерів, перерахованих вище.

Зшиваючий реагент може бути мономерним або полімерним. Він може бути гідрофобним або гідрофільним, вибраним відповідно до гідрофільного або гідрофобного характеру мономера. Він переважно містить щонайменше кілька полярних функціональних груп. Можна використовувати зшиваючі реагенти, що містять щонайменше одну полярну функціональну групу в молекулі (таку як гідроксигрупу, амідну, аміногрупу, імідну, просту ефірну, складноефірну, гідроксикалькільну або галогеналкільну, наприклад, C_1 - C_6 гідроксикалькільну або галогеналкільну групу. Наприклад, зшиваючим реагентом може бути акрилова сполука, така як акриловий ефір, зокрема, поліакриловий ефір багатоатомного спирту, такий як ЕДМА або триметилпропантриметакрилат ("ТРИМ"), тетраметиленглікольдиметакрилат, ди (етиленгліколь) диметакрилат ("ДЕДМА") або пентаерітрітетраакрілат. Можна використовувати акриламід, такі як N, N'-метиленбісакриламід, N, N'-етиленбісакриламід, N, N'-бутиленбісакріламід і N, N'-гексаметиленбісакріламід. Залежно від кількості та типу полярних функціональних груп, містяться в молекулі, зазначені вище зшиваючі реагенти за характеристиками знаходяться в діапазоні від помірно гідрофобних, наприклад, ЕДМА і ТРИМ, до гідрофільних, наприклад, ДЕДМА. Інші гідрофільні зшиваючі реагенти, які можна використовувати, включають три (етиленгліколь) диметакрилат, тетра (етиленгліколь) диметакрилат, полі (етиленгліколь) диметакрилат і пентаерітрітріакрілат (ПЕТРА). Також

можна використовувати суміші зазначених вищезшиваючих реагентів.

В одному варіанті здійснення зшиваючим реагентом є сполука, яка не являє собою ЕДМА.

В іншому варіанті здійснення зшиваючий реагент являє собою комбінацію ЕДМА і щонайменше одного іншого зшиваючого реагенту, такого як зшиваючі реагенти, перераховані вище.

Не підданий молекулярному вдрукуванню сополімер 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА), який є нейтральним, і етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА) представляє особливий інтерес. Інші що представляють інтерес НВП включають наступні:

(i) не піддані молекулярному вдрукуванню полімери ГЕМА і зшиваючого реагенту, вибрані з групи, що включає ТРІМ, тетраметиленглікольдиметакрилат, пентаерітріттетраакрілат, N, N'-метиленбісакриламід, N, N'-етиленбісакриламід, N, N'-бутиленбісакриламід, N, N'-гексаметиленбісакриламід і ДЕДМА, і

(ii) не піддані молекулярному вдрукуванню полімери мономера, вибраного з групи, що включає акриламід, метакриламід, N-метилакриламід, гліцеринмоноакрілат, гліцеринмонометакрілат, 2- (4-вінілфеніл) -1,3-пропандіол, метилметакрилат ("ММА"), N-вінілпіролідону ("NVP"), діетиламіноетилметакрілат ("ДЕАЕМ"), стірол, етилгексилакрілат ("ЕГА"), бутилметакрилат ("БМА") і вінілпіридин, і зшиваючого реагенту, вибраного з групи, такої, що включає ЕДМА, ТРІМ, тетраметиленглікольдиметакрилат, пентаерітріттетраакрілат, N, N'-метиленбісакриламід, N, N'-етиленбісакриламід, N, N'-бутиленбісакриламід, N, N'-гексаметиленбісакриламід, ДЕДМА три (етиленгліколь) диметакрилат, тетра (етиленгліколь) диметакрилат, полі (етиленгліколь) диметакрилат і пентаерітріттріакрілат (ПЕТРА).

НВП можуть знаходитися в будь-якій твердій формі, що підходить для вибраного призначення, наприклад, гранули, порошки, кульки, моноліти, формовані вироби, волокна, папір або тканини.

Кульки

В одному варіанті здійснення даний винахід належить до кульок полімеру неіснотного мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною.

Використання мономера, що полімеризується і зшиваючого реагенту для отримання полімеру часто може дати полімер, що має молекулярну структуру у вигляді сітки з розгалужених і взаємопов'язаних молекулярних ланцюгів. Молекулярні сітки такого типу дають готовий полімер, що має відносно низьку здатність до набухання. Здатність полімеру до набухання є мірою кількості рідкого матеріалу, яке може увібрати полімер, зазвичай виражається в мас. %. Низька здатність до набухання (наприклад, складова менше 100 %) бажана, коли полімер необхідно використовувати для аналізу або екстракції.

Якщо полімери призначені для використання в селективному поділі речовин, вони переважно знаходяться у формі пористого твердого матеріалу, наприклад, пористих гранул або кульок.

Пористість матеріалу може бути такою, що площа поверхні БЕТ (визначена за ізотермою Брунауера - Еметта - Теллера) знаходиться в будь-якому діапазоні, що володіє верхнім граничним значенням, що дорівнює, наприклад, 1200, 1000, 800, 600, 500 або 400 м²/г, і нижнім граничним значенням, що дорівнює, наприклад, 100, 200, 300, 400 500 або 600 м²/г. Площа поверхні може, наприклад, перебувати в будь-якому з наступних діапазонів: 200-1000, 300-800, 300-600 або 200-500 м²/г. Варіанти здійснення мають площу поверхні БЕТ, що дорівнює 20-500 м²/г, наприклад, 50-500 м²/г, і / або об'ємом пір, що дорівнює 0,2-1,5 мл / г, наприклад, 0,5-1,5 мл / г. Середні діаметри пор можуть дорівнювати 30-300 Е, наприклад, 0-200 Е.

Мономер, зшиваючий реагент та умови проведення полімеризації (наприклад, розчинник або пороутворювач, ініціатор і температура) можуть впливати на фізичні і хімічні характеристики НВП. Так, якщо гідрофобний попередник забезпечує обсяг полімеру, то полімер зазвичай також буде гідрофобним. Якщо не обмежуватися будь-якою теорією, то можна вважати, що використання комбінації попередників, які є гідрофільними і гідрофобними, може збалансувати гідрофільні характеристики одного попередника з гідрофобними характеристиками іншого і таким чином вплинути на адсорбцію нітрозосмісних сполук полімером і на більш високу селективність полімеру по відношенню до нітрозосполук, ніж по відношенню до нікотину. На селективність НВП також може вплинути наявність полярних функціональних груп в мономері і зшиваючому реагенті. Типові полярні функціональні групи включають гідроксигрупу, складноефірну групу, карбоксигрупи, амідну, імідну і просту ефірну групи.

Наявність однієї або більшої кількості полярних функціональних груп в мономері і зшиваючому реагенті також може бути бажаним за умови, що полярна група в гідрофобному

попереднику не пригнічує гідрофобності попередника.

НВП можна одержати за допомогою співполімеризації містить функціональну групу мономера (або мономерів) і зшиваючого реагенту (або зшиваючих реагентів) за відповідних умов проведення реакції, наприклад, за допомогою блок-полімеризації, емульсійної полімеризації або суспензійної полімеризації. Полімеризацію можна ініціювати термічно, фотохімічно (наприклад, за допомогою УФ-випромінювання) або за будь-якою методикою, підходящою для використовуваних матеріалів і способу.

Якщо використовують блок-полімеризацію, то отриманий твердий матеріал зазвичай подрібнюють і просівають і отримують фракцію матеріалу бажаного ступеня подрібнення. Якщо одержують за методиками суспензійної або емульсійної полімеризації, то подрібнення і просіювання не потрібні, оскільки розмір частинок можна регулювати за допомогою відповідних граничних умов під час полімеризації.

Емульсійну полімеризацію зазвичай проводять шляхом диспергування мономерів у водному розчині, що містить поверхнево-активна речовину, вільнорадикальний ініціатор і емульгатори і стабілізатори. Це звичайно дає полімерні частинки або кульки, які мають середній за обсягом діаметром, що дорівнює менше 1 мкм.

Суспензійну полімеризацію проводять для утворення полімерних кульок і її можна, наприклад, проводити з використанням водної суспензії реакційної суміші, яка містить мономер і зшиваючий реагент. Суспензію можна перемішувати для виключення агломерації суспендованих крапельок реакційної суміші під час реакції полімеризації. Одержані сфери або кульки полімеру звичайно крупніше, ніж отримані за допомогою емульсійної полімеризації, зазвичай які мають середній за обсягом діаметр, що дорівнює більш 10 мкм.

Після полімеризації попередників полімеризований матеріал зазвичай виділяють з реакційної суміші, наприклад, фільтруванням, і промивають для відділення полімеру від непрореагувавших мономерів та інших матеріалів, що містяться в реакційній суміші або утворилися під час реакції, наприклад, пороутворювачів. Промивку можна провести за допомогою води і органічних розчинників або їх суміші. Потім відділений полімер можна висушити.

Цілий ряд змінних за умов, за яких проводять реакцію полімеризації також може впливати на фізичні і хімічні характеристики одержаного полімеру. Ці змінні включають кількість і тип стабілізатор, кількість такого, що використовується ініціатора, вміст твердих речовин в реакційній суміші, наявність пороутворювача, відносні кількості такого, що використовуються, мономера і зшиваючого реагенту і ступінь перемішування реакційної суміші.

Умови проведення реакції можуть сильно впливати на якість кульок. Згідно винаходу було встановлено, що в реакційних системах, що включають полімеризацію гідрофільних і гідрофобних попередників, наявність стабілізатора може сприяти утворенню добре сформованих окремих кульок полімеру, і може зменшити утворення кластерів або агломератів частинок і утворення дрібних частинок.

Тому в іншому варіанті здійснення спосіб отримання полімеру включає полімеризацію їх попередників, що включають некіслотний мономер і зшиваючий реагент, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, полімеризацію проводять у присутності стабілізатора.

Кращими є стеричні стабілізатори, наприклад, полівінілові спирти, блок-сополімери поліетиленоксиду і / або поліпропіленоксиду і модифіковані целюлози, такі як гідроксиетилцелюлоза. Такі стабілізатори характеризуються молекулами з довгими ланцюгами, які здатні подовжуватися над і навколо поверхонь крапельок реакційної суміші, суспендованих у водному середовищі, що містить стабілізатор, і знижувати швидкість злиття крапельок один з одним і збільшення їх розміру, що впливає на фізичну форму полімеру, одержаного в реакції.

Згідно винаходу також було встановлено, що утворення полімеру в присутності стабілізатора може вплинути на хімічні властивості поверхні полімеру. Наприклад, використання полівінілового спирту в якості стабілізатору для отримання НВП може сприятливо вплинути на збільшення селективності НВП стосовно СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину.

Полімеризацію можна провести з використанням суспензії реакційної суміші, яка містить мономер і зшиваючий реагент у водному середовищі, що містить стабілізатор.

Можна використовувати водні розчини стабілізатора, містять, наприклад, щонайменше 0,1 %, 0,5 % або 1 % мас. Стабілізатора, зазвичай щонайменше 1,75 % або щонайменше 2 мас. %. Великі концентрації стабілізатора призводять до більш в'язких розчинів, що призводить до ускладнень при обробці. Концентрація стабілізатора в водному розчині не повинна перевищувати 10 мас. % і зазвичай використовують більш низькі концентрації, наприклад,

розчини, що містять не більше 6 мас. % стабілізатора. Наприклад, стабілізатор може міститися в кількості, що дорівнює від 2,5 до 6 мас. %, наприклад, 2,5-4,5 мас. %.

Як стабілізатори зазвичай використовують полівінілові спирти ("PVOH"). Полівінілові спирти в промисловому масштабі одержують шляхом гідролізу полівінілацетату і вони випускаються в формах, які забезпечують в розчині діапазон в'язкості, значення яких змінюються в залежності від молекулярної маси полімеру і ступеня його гідролізу (що характеризує виражену у відсотках частку полівінілацетату, який перетворився на полівініловий спирт). Такі, що з великою молекулярною масою полівінілові спирти зі ступенем гідролізу, що дорівнює 85-90 %, звичайно мають молекулярну масу, що у діапазоні 85000-124000 і в'язкостями, що знаходяться в діапазоні 23-27 сП, вимірними в 4 мас. % водному розчині за 20° С. Такі, що з меншою молекулярною масою полівінілові спирти звичайно мають молекулярну масу, що у діапазоні 13000-23000 і в'язкостями, що знаходяться в діапазоні 3,5-4,5 сП (обмірюваними за порівнянних умов). Відповідні композиції полівінілового спирту включають частково (наприклад, 80-90 %) гідролізовані полівінілові спирти, такі як випускаються фірмою Celanese Corporation під торговою назвою CELVOL 523.

Для збільшення площі поверхні частинок полімеру полімеризацію можна провести в присутності пороутворюючих розчинника або пороутворювача. Пороутворювач часто вибирають з числа апротонних розчинників, які мають полярність від низької до середньої, наприклад, включаючи толуол, хлороформ, ацетонітрил або їх суміші (наприклад, 1: 1 об. /об. суміш ацетонітрилу і толуолу). Толуол є особливо ефективним пороутворювачем, особливо коли реакцію проводять у присутності полівінілового спирту.

Зазвичай пороутворювач міститься в кількості, що становить щонайменше 0,5 мл / г мономера і зшиваючого реагенту. Більш значні кількості, наприклад, до 2 мл / г, можуть поліпшити селективність НВП по відношенню до СТНА, особливо селективність стосовно NNN, в порівнянні з селективністю по відношенню до нікотину. Зазвичай пороутворювач міститься в кількості, що становить приблизно 1,5 мл / г мономера і зшиваючого реагенту. Відносні змісти мономера і зшиваючого реагенту, що використовуються за полімеризації, залежать від конкретних таких, що використовуються, речовин, їх відносних молекулярних мас і необхідного ступеня зшивання полімеру. При отриманні НВП, можна використовувати молярний надлишок зшиваючого реагенту по відношенню до кількості мономера. Зазвичай молярне відношення зшиваючого реагенту і мономера може бути більше, ніж 1: 1, наприклад, до 10: 1, 12: 1 або 15: 1. Зазвичай молярне відношення зшиваючого реагенту і мономера може знаходитися в діапазоні від 3: 1 до 10: 1. Більш значні відносини зшиваючого реагенту і мономера можуть поліпшити селективність НВП по відношенню до СТНА, особливо селективність стосовно NNN, в порівнянні з селективністю по відношенню до нікотину. Зазвичай мономер і зшиваючий реагент полімеризують в кількостях, що становлять від 4, 5 або 6 молей зшиваючого реагенту на 1 моль мономера. Ці масові співвідношення є особливо підходящими, коли мономером є ГЕМА і зшиваючим реагентом є ЕДМА.

Якщо спосіб полімеризації здійснюють у рідкій фазі, реакційну суміш можна змішувати, наприклад, шляхом перемішування. При суспензійної полімеризації інтенсивність, з якою перемішують реакційну суміш, може вплинути на розмір часток одержаного полімеру, більш інтенсивне перемішування призводить до більш дрібних частинок.

Якщо полімер одержують у формі кульок, їх розмір зазвичай знаходиться в діапазоні від 10 до 1000 мкм. Кульки, отримані за допомогою полімеризації, можна просіяти або іншим чином розсортувати і одержати продукт з частками з розміром в необхідному діапазоні.

Даний винахід переважно належить до не підданих молекулярному вдруковуванню полімеру некіслотного мономера і зшиваючого реагенту, який є щонайменше частково полярним, один з яких є гідрофільним, другий з яких є гідрофобним, де полімер знаходиться в формі кульок.

Даний винахід також переважно належить способу одержання полімерних кульок, спосіб включає суспензійну полімеризацію мономера і зшиваючого реагенту у водному середовищі в присутності стеричного стабілізатора і пороутворювача і виділення полімеризованого матеріалу з реакційної суміші.

Фазове відношення в реакційній суміші мономера і зшиваючого реагенту, виражене в мас. % твердих речовин в суспензії, зазвичай складає не більше 25 мас. %, Часто не більше 20 % або 15 мас. %. Зазвичай вміст твердих речовин становить щонайменше 5 мас. % або щонайменше 10 мас. %. Наприклад, вміст твердих речовин може знаходитися в діапазоні 5-25 мас. % або становити приблизно 10, 15 або 20 мас. %.

Полімеризацію можна провести в присутності ініціатора. Наприклад, можна використовувати пероксидні вільнорадикальні ініціатори, такі як лауроілпероксид або бензоілпероксид, або вільнорадикальні азоініціатори, такі як 2,2' азобіс (2-метілпропіонітрил) ("AIBN"), 2,2' азобіс (2-

метилбутиронітрил) ("AMBN"). Зазвичай ініціатор міститься в кількості, що становить щонайменше 0,1 мас. % у перерахунку на мономер і зшиваючий реагент і зазвичай щонайменше 0,5 % або 1 мас. %, або більш, наприклад, щонайменше 2 % або 3 мас. %. Ініціатор може міститися у кількості, що становить до 5 %, 6 % або 10 мас. % У перерахунку на мономер і зшиваючий реагент, наприклад, у кількості, що знаходиться у діапазоні від 0,5 до 6 мас. %. Кількість ініціатора може надати невеликий, але помітний вплив на розмір частинок полімеру, отриманого за допомогою суспензійної полімеризації, більш значні кількості ініціатора призводять до більш великим частинкам.

Способи отримання полімерів, розкриті у даному винаході, застосовні для отримання та НВП, і МВП. При отриманні НВП молекула-шаблон не міститься. Тому отриманий полімер не є молекулярно вдрукованим. При отриманні МВП молекулярно вкарбуємо матеріал шаблону міститься в реакційній суміші для полімеризації. Приклади молекул-шаблонів, придатних для отримання МВП, селективних по відношенню до нітрозосполук, описані у WO 2005/112670 і WO 2008/068153.

Тому варіант здійснення даного винаходу стосується молекулярно вдрукованих пористих кульок селективно адсорбуючого полімеру некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, і додатково містить залишки полівінілового спирту.

Інший варіант здійснення даного винаходу належить до способу одержання молекулярно вдрукованих полімерних кульок, що включає суспензійну полімеризацію некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, у присутності структурного аналога СТНА і полівінілового спирту з отриманням молекулярно вдрукованого полімеру, пов'язаного зі структурним аналогом СТНА і містить залишки полівінілового спирту, і видалення структурного аналога СТНА з кульок.

Молекулярне вдрукування зазвичай складається з наступних стадій: (1) сполуки-шаблону, якою може бути цільова молекула або її структурний аналог, дають взаємодіяти з вибраним таким що містить функціональну групу мономером або мономерами, у розчині з утворенням комплексу шаблон-мономер; (2) комплекс шаблон-мономер співполімеризують зі зшиваючим мономером з отриманням полімерної матриці, такої, що включає сполуку-шаблон; (3) сполуку-шаблон екстрагують з полімерної матриці з утворенням МВП, який можна використовувати для селективного зв'язування цільової молекули. Реакційно здатні центри у молекулярно вдрукованому полімері, що стали доступними після видалення сполуки-шаблону, знаходяться у стереохімічній конфігурації, придатній для реакції зі свіжими молекулами цільової сполуки. В результаті молекулярно вдруковані полімер можна використовувати для селективного зв'язування молекул цільової сполуки.

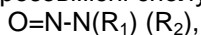
Для здобуття молекулярно вдрукованих зв'язують центрів широко застосовують методику "нековалентного зв'язування". Це робить можливо нековалентну самозбірку сполуки-шаблону і що містять функціональну групу мономерів з утворенням комплексу шаблон-мономер, з наступною радикальною полімеризацією у присутності зшиваючого мономера і заключної екстракції сполуки-шаблону. За відомими методиками також можна провести ковалентне вдрукування, при якому молекула-шаблон і підходящий мономер або мономер ковалентно зв'язуються один з одним до полімеризації. Характеристики зв'язування МВП, отриманих за кожною із зазначених вище методик, можна досліджувати шляхом повторного зв'язування молекули-шаблону.

Полімеризацію проводять у присутності пороутворюючого розчинника, званого пороутворювачем. Для стабілізації електростатичних взаємодій між такими, що містять функціональні групи мономерами і сполукою-шаблоном пороутворювач часто вибирають з числа апротонних розчинників, які мають полярність від низької до середньої. Сполуки-шаблони часто мають від помірної до високої розчинності у полімеризаційному середовищі і тому їх, а також їх структурні аналоги можна використовувати безпосередньо за такою стандартною методикою. Якщо у якості шаблону можна використовувати саму цільову молекулу, то зазвичай переважно використовувати структурний аналог цільової молекули, оскільки: (а) цільова молекула може бути нестабільною за умов проведення полімеризації або може інгібувати полімеризацію; (b) цільова молекула може бути недоступна у достатній кількості внаслідок складності її синтезу або високої вартості або за обома причинами; (с) шаблон може бути нерозчинним або погано розчинним у попередньо приготіваній суміші для полімеризації; (d) МВП може залишатися забрудненим невеликими кількостями цільових молекул, що збереглися у важкодоступних ділянках полімерної сітки, які можуть виділятися з МВП під час використання; та / або (е) цільову аналізовану речовину (речовини) може становити значну небезпеку для здоров'я і його не слід використовувати в якості шаблону (шаблонів). Особливо у випадку

нітрозосполук, відомих, як СТНА і описаних нижче, в якості сполук-шаблонів часто зручніше використовувати їх аналоги, що містять функціональні групи. Наприклад, сполуками-шаблонами можуть бути сульфонамідні, енамінові або амідні, наприклад, формамідні похідні СТНА.

5 Якщо МВП одержують з використанням аналога цільової сполуки, що містить функціональні групи, то цей аналог повинен бути ізостеричним і краще також ізоелектронними з цільовою сполукою або він може містити субструктуру цільової сполуки, у якій можуть бути ймовірними сильні взаємодії.

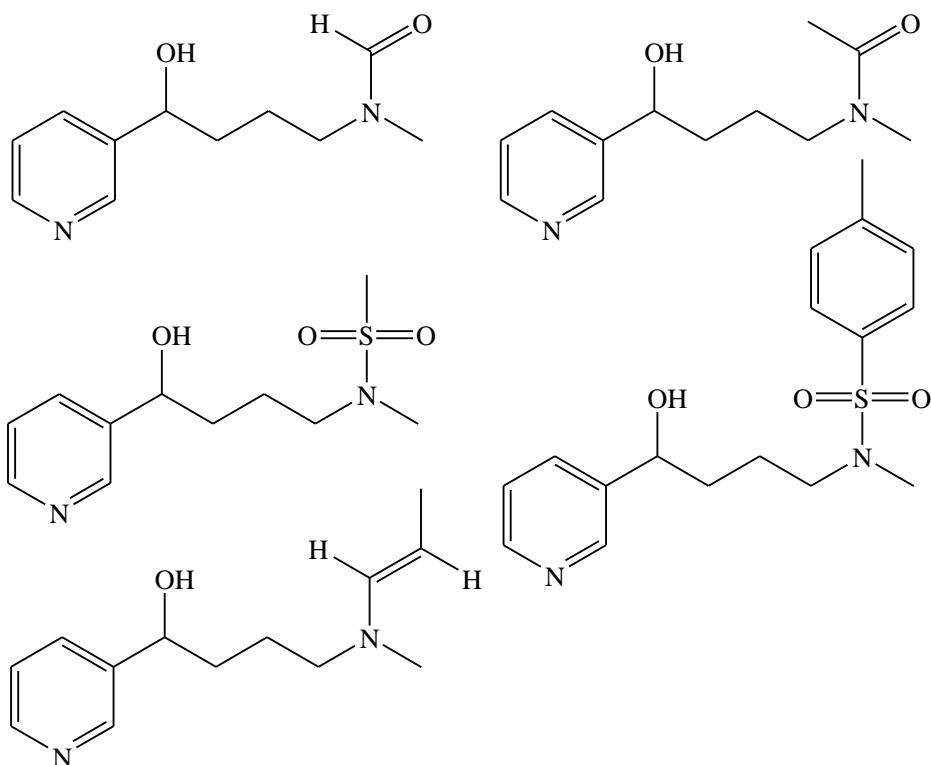
10 При використанні у даному винаході "структурний аналог" молекули не ідентичний вихідній молекулі, а є частиною або цілим, подібним з частиною вихідної молекули або всієї вихідної молекулою за формою молекули, розподілу електронної щільності або іншим характеристикам. Нітрозовмісні сполуки, особливо нітрозаміни, які описуються загальною формулою



15 входять до числа численних інгредієнтів тютюну й тютюнового диму, для яких припущено, що вони роблять шкідливий вплив на споживачів. Для даного винаходу становить інтерес група нітрозамінів, які знаходяться в натуральному тютюні, СТНА.

Особливо у випадку нітрозосполук, відомих, як СТНА, і в якості сполук-шаблонів часто зручніше використовувати їх аналоги, що містять функціональні групи. Наприклад, сполуками-шаблонами можуть бути сульфонамідні, енамінові або амідні, наприклад, формамідні похідні СТНА. Якщо МВП отримують з використанням аналога цільової сполуки, що містить функціональні групи, то цей аналог повинен бути ізостеричним і переважно також ізоелектронними з цільовою сполукою або він може містити субструктуру цільової сполуки, в якій можуть бути ймовірними сильні взаємодії. Можливі ізостеричні аналоги цільових нітрозамінів представлені нижче. Всі наведені молекули є похідними вихідного аміну і можуть бути синтезовані в одну стадію з вторинного аміну та відповідного альдегіду або хлорангідриду

25 кислоти.



Селективність

30 Переважні НВП мають селективність по відношенню щонайменше до однієї нітрозосполуки, більшу, ніж селективність по відношенню до нікотину, і особливо такий селективністю по відношенню щонайменше до одного СТНА.

Селективність адсорбуючого матеріалу по відношенню до першої речовини щодо селективності по відношенню до другої речовини можна розрахувати, як відношення виражених в мас. % кількостей першої і другої речовин, екстрагованих адсорбуючим матеріалом з розчину, 35 що містить обидві речовини. Наприклад, якщо адсорбуючий матеріал взаємодіє з розчином, що

містить суміш нітрозаміну і нікотину, то селективність адсорбуючого матеріалу розраховують за такою формулою:

$$\frac{\text{Відношення селективності по відношенню до нітрозаміну до селективності по відношенню до нікотину}}{\text{мас.\% екстрагованого нітрозаміну}} = \frac{\text{мас.\% екстрагованого нікотину}}{\text{мас.\% екстрагованого нітрозаміну}}$$

- 5 Кращі НВП можуть знайти застосування для селективної адсорбції нітрозосполук, таких як нітрозаміни, і, зокрема, СТНА, включаючи NNK, NNA, NNN, NAB, NAT, NNAL, ізо-NNAL або ізо-NNA. НВП також можуть знайти застосування для аналізу та кількісного визначення нітрозосполук *in vivo*, зокрема, для кількісного визначення сполук, що містяться в біологічних рідинах людини, наприклад, у зв'язку з споживанням тютюнових продуктів і виготовленням і оцінкою нетютюнових продуктів.

Набори

- Один варіант здійснення належить до застосування НВП для аналізу, виявлення, кількісного визначення, відділення, препаративної екстракції, хроматографії, попередньої обробки аналізованого зразка, в хімічних сенсорах або фільтрі для твердофазної екстракції і, зокрема до застосування НВП, які селективний стосовно нітрозосполук, таких як СТНА.

- Інший варіант здійснення належить до набору, що включає не підданий молекулярному вдрюкуванню полімер некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, полімер більш селективний по відношенню щонайменше до однієї нітрозосполуки, ніж по відношенню до нікотину, де полімер поміщений в колонку, придатну для твердофазної екстракції або хроматографії.

- Інший варіант здійснення належить до набору, що включає кожний із зазначених вище НВП, який більш селективний по відношенню щонайменше до однієї нітрозосполуки, ніж по відношенню до нікотину, і інструкції по застосуванню НВП для проведення щонайменше однієї з таких дій: аналізу, виявлення, кількісного визначення, відділення, екстракції, зменшення вмісту або видалення нітрозамінів, що містяться в зразку.

- Такий набір може, наприклад, включати один або більшу кількість наступних об'єктів: колонку для твердофазної екстракції ("ТФЕ"), хроматографії або іншої методики фільтрування, деяка кількість будь-яких із зазначених вище НВП, можливо, розділене на окремі порції, придатні для завантаження в колонку для фільтрування, колонку для ТФЕ, хроматографії або іншої методики фільтрування, заповнену деякою кількістю будь-яких із зазначених вище НВП, реагенти для кондиціонування колонки, реагенти для елюювання колонки і регенерації НВП, і один чи більшу кількість засобів для операцій з інгредієнтами, таких як шпатель, мірний циліндр і стакан.

- Обладнання можна використовувати, наприклад, для аналізу матеріалів, які містять нітрозосполуки, таких як біологічні зразки, які можуть містити такі сполуки разом з іншими сполуками, включаючи нікотин або його метаболіти.

Застосування

- НВП також можуть знайти застосування в разі споживчих продуктів, заснованих на нікотині, зокрема, засобів для припинення куріння, що містять нікотин, таких як жувальна гумка, пастилки, нашірні пластри та спреї. Споживання таких що містять нікотин продуктів може привести до утворення нітрозамінових метаболітів нікотину *in vivo* за допомогою природних метаболічних процесів під час перебування нікотину в тканинах організму. Якщо НВП селективний по відношенню до нітрозосполук, то його, наприклад, можна використовувати для моніторингу невеликих кількостей нітрозовмісних метаболітів нікотину *in vivo* і також для моніторингу кількостей нікотину та продуктів його окислення під час виготовлення.

- НВП також можуть знайти застосування для розпізнавання молекул і в твердофазній екстракції (ТФЕ), що використовується, наприклад, при біологічних аналізах, аналізах харчових продуктів та навколишнього середовища і зазвичай для селективного видалення компонентів з продуктів.

- НВП також можуть знайти застосування в матеріалах для аналізу та методиках аналізу, виявлення, кількісного визначення, відділення, екстракції, зменшення вмісту або видалення з тютюну й тютюнового диму компонентів, зокрема, СТНА.

- НВП також можуть знайти застосування для зменшення шкідливого впливу споживчого матеріалу, що містить тютюн, замінники тютюну або їх суміші, шляхом зменшення вмісту цільових сполук, таких як нітрозосполуки і, зокрема, СТНА.

Тому в іншому варіанті здійснення способу доставки нікотину суб'єкту включає одержання листового тютюну, обробку листа не підданим молекулярному вдруковуванню полімером некіслого мономера і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, який більш селективний по відношенню до

5 СТНА, ніж по відношенню до нікотину, для зменшення вмісту СТНА в листі, виготовлення з них призначеного для споживання тютюнового продукту і поставку тютюнового продукту споживачеві, так щоб доставити нікотин.

В іншому варіанті здійснення способу зменшення вмісту щонайменше одного нітрозосполук, зокрема, щонайменше одного СТНА, в тютюновому продукті включає обробку тютюнового

10 продукту будь-якою із зазначених вище НВП, який більш селективний по відношенню щонайменше до однієї нітрозосполуки, ніж по відношенню до нікотину, так щоб зменшити вміст нітрозосполук в тютюновому продукті.

Оброблюваним тютюновим продуктом може бути матеріал, що містить тютюн (включаючи листя тютюну або середні жилки тютюнового листа), замітник тютюну або суміш тютюну і

15 заміників тютюну, і похідні тютюну, включаючи, наприклад, екстракт тютюну, отриманий шляхом взаємодії матеріалу з розчинником, або дим, або аерозоль, отриманий шляхом спалювання або термічного розкладання тютюну.

Якщо тютюновий продукт одержують шляхом термічного розкладання матеріалу, що містить тютюн або замітник тютюну, то розкладання можна провести шляхом спалювання шляхом

20 спалювання матеріалу, як, наприклад, у звичайній сигареті, або шляхом нагрівання матеріалу до температури, меншої температури його горіння, відповідно до методики, що використовується для деяких відомих альтернативних тютюнових продуктів з метою отримання аерозолі, який вдихається споживачем. В іншому способі продукти термічного розкладання матеріалу взаємодіють з фільтром, який адсорбує з нього небажані компоненти.

В іншому варіанті здійснення тютюновий продукт одержують шляхом взаємодії матеріалу, що містить тютюн або замітник тютюну, або їх суміш, з розчинником.

25

Інший варіант здійснення стосується способу обробки тютюну, в якому тютюновий матеріал обробляють екстрагуючою рідиною з отриманням екстракту, екстракт обробляють будь-яким із

30 зазначених вище НІР, селективним по відношенню до нітрозосполук, обробка ефективно зменшує вміст нітрозосполук в екстракті і матеріал, що залишився в екстракті, повторно об'єднують з тютюновим матеріалом.

У цьому способі матеріал може знаходитися в будь-якій звичайній формі, наприклад, у формі тонкоподрібненого продукту, середніх жилок, тютюнових відходів, фарматури, кришених середніх жилок або будь-якої їх комбінації. Спосіб в рівній мірі застосовний і до самого тютюну, і

35 до заміників тютюну, тобто природним або синтетичним матеріалам, які характеристиками, подібними з характеристиками натурального тютюну, що дозволяє споживати їх подібним з споживанням тютюну чином, шляхом куріння, жування, вдихання або іншим чином.

Екстрагуючою рідиною може бути водний або неводний розчинник, такий як вода, необов'язково яка містить поверхнево-активну речовину, метанол або етанол або надкритичне

40 рідке екстракційне середовище, таке як надкритичний рідкий діоксид вуглецю. Екстракцію можна проводити в будь-яких умовах, відповідних для екстракції азотовмісних сполук з тютюну.

Якщо НВП використовують для екстракції СТНА з тютюну, наприклад, шляхом обробки тютюнового матеріалу екстрагуючою рідиною та обробки рідини за допомогою НВП для

45 видалення СТНА, може бути корисним промивання НВП після взаємодії з екстрагуючою рідиною для вилучення адсорбованого нікотину, який може бути менш міцно пов'язаний з НВП, ніж СТНА. Потім нікотин, що міститься в промивних розчинах можна повторно об'єднати з рідиною після обробки за допомогою НВП.

Інший варіант здійснення належить до курильного матеріалу, в якому вміст нітрозосполук, переважно зміст СТНА, було зменшено шляхом обробки будь-яким із зазначених вище НВП,

50 селективних по відношенню до вказаної нітрозосполуки.

Курильні матеріали і продукти

В іншому варіанті здійснення курильний виріб містить будь-який з зазначених вище НВП, і краще кожний із зазначених вище НВП, які селективні по відношенню щонайменше до однієї

55 нітрозосполуки, зокрема, по відношенню щонайменше до однієї СТНА.

Курильний виріб може знаходитися в будь-якій звичайній формі, наприклад, у формі сигарети, сигари або сигарили. Зокрема, курильний виріб може включати стрижень з курильного

60 матеріалу, необов'язково в обгортці, з фільтром або без нього. Обгорткою може бути папір, тютюновий лист, відновлений тютюн або замітник тютюну. Альтернативно, якщо, наприклад, курильний виріб призначений для утворення невеликого бічного струменя диму або забезпечення менших кількостей продуктів піролізу у головному струмені диму, обгортка може

складатися з негорючого неорганічного матеріалу, такого як керамічний матеріал. Фільтр може бути виготовлений з будь-якого відповідного матеріалу, наприклад, волокнистої ацетилцелюлози, поліпропілену або поліетилену, або паперу.

Переважно, щоб курильний матеріал був тютюном, але їм може бути і замінник тютюну, такий як нетютюновий курильний матеріал. Прикладами нетютюнових курильних матеріалів є висушений і зав'ялений рослинний матеріал, включаючи плодові матеріали, і синтетичний курильний матеріал, такий як який можна виготовити з альгінатів і що утворює аерозоль речовини, такої як гліцерин. Курильний матеріал також може включати суміш тютюну і нетютюнових курильних матеріалів. Якщо курильний матеріал включає тютюн, то тютюн може бути будь-якого відповідного типу або їх сумішшю, включаючи листя або середні жилки повітряної, вогневої, димової або сонячної сушки, і потім вони можуть бути оброблені за будь-якою зручною технологією. Наприклад, тютюн може бути нарізаним, скришеним, витягнутим або відновленим. Курильний матеріал також може включати звичайні добавки, такі як поліпшувачі речовини, барвники, зволожувачі (такі як гліцерин і пропіленгліколь), інертні наповнювачі (такі як крейда) і смакові речовини (такі як цукор, лакриця і какао).

НВП можна включати в курильний матеріал і відповідно до цього інший варіант здійснення належить до курильного матеріалу, який містить будь-який з зазначених вище НВП.

Якщо курильний виріб включає стрижень курильного матеріалу в обгортці, то НВП можна включити в обгортку. Обгорткою може бути матеріал на основі целюлози, такий як папір, або матеріал на основі тютюну, такий як відновлений тютюн.

В іншому варіанті здійснення тютюновий продукт включає тютюн і будь-який з зазначених вище НВП, переважно будь НВП, який більш селективний за відношенню щонайменше до однієї СТНА, ніж по відношенню до нікотину.

Тютюновим продуктом може бути сигарета, яка включає стрижень з тютюну, обгортку і фільтр.

Іншим варіантом здійснення є фільтр для тютюнового диму, який включає будь-який з зазначених вище НВП. Зазвичай НВП розташований в фільтрі так, щоб при використанні на НВП впливав дим або аерозоль, що проходить через фільтр. Для цієї мети НВП можна включити в фільтр в гранульованій формі. В деяких випадках НВП можна виготовити у формі волокон і включити в фільтр у вигляді фільтруючого джгута. Альтернативно НВП можна включити в фільтруючий папір, накладний папір або сигаретний папір. Фільтр для тютюнового диму можна виготовити окремо від курильного виробу, наприклад, у вигляді утримувача для сигарети або сигари або він може бути вбудований в курильний виріб, наприклад, у вигляді сигарети з фільтруючим мундштуком.

Фільтри для тютюнового диму у вигляді фільтруючих мундштеків можуть володіти будь-якою звичайною конструкцією. Наприклад, він може представляти собою фільтр "далматинського" типу, що включає секцію волокнистого фільтруючого матеріалу, такого як ацетилцелюлозу, і НВП знаходиться в подрібненому вигляді і розподілений по всій секції. Альтернативно фільтр може являти собою фільтр типу порожнини, що включає кілька секцій, в якому НВП може перебувати між двома сусідніми секціями волокнистого фільтруючого матеріалу. Фільтр для тютюнового диму також може включати інші поглинаючі матеріали, такі як іонообмінна смола, цеоліт, діоксид кремнію, оксид алюмінію або амберліт.

При використанні дим проходить через фільтр, НВП селективно поглинає з диму і утримує цільові сполуки і профільтрований дим надходить до курця.

Фільтри для тютюнового диму і курильні вироби, пропонувані в даному винаході, можуть включати засоби захисту НВП при його використанні від впливу диму або зменшення його впливу. Це можна забезпечити за допомогою цілого ряду різних методик. Наприклад, фільтр для тютюнового диму може включати фільтруючий елемент для поглинання речовин з парової або дисперсної фази диму. Такі фільтруючі елементи можуть включати звичайний адсорбент, такий як активоване вугілля, який може знаходитися в будь-якій звичайній формі, такий як пасма, частинки, гранули, тканину або папір. Фільтруючий елемент також може бути селективним поглиначем, таким як іонообмінна смола, цеоліт, діоксид кремнію, оксид алюмінію або амберліт. Засоби захисту НВП можуть включати два або більшу кількість таких фільтруючих елементів різного складу, наприклад, перший фільтруючий елемент з ацетилцелюлози і другий фільтруючий елемент з активованого вугілля. Застосування декількох фільтруючих елементів у фільтрах для тютюнового диму і курильних виробів добре відомо і можна використовувати будь-яку звичайну конфігурацію фільтра і відповідні технології виготовлення.

Методики можливого здійснення даного винаходу додатково описані в наведених нижче прикладах.

Приклад 1

Отримання НВП для дослідження

Одержують 3 зразка кожного з 4 різних НВП з використанням двох моноалкенільних мономерів метакрілової кислоти (ММА), який є кислотним, і 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА), який є нейтральним, і двох зшиваючих реагентів (в цьому випадку ді-або тріалкенільні мономер), а саме, пентаерітриттріакрілат (ПЕТРА), який є гідрофільним, і етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА) який є гідрофобним. При полімеризації не використовують матеріал шаблону, який піддає полімер молекулярному вдруковуванню.

Для кожної комбінації, розчин для полімеризації попередньо готують шляхом розчинення моноалкенільного мономера, зшиваючого реагенту і вільнорадикального ініціатора, такого як 2,2' азобіс- (2-метілпропіонітріл) (AIBN), в хлороформі або іншому апротонному розчиннику. Розчин переносять в посудину для полімеризації і герметизують. Полімеризацію ініціюють при 70° С і цю температуру підтримують протягом 24 год. Отриманий НВП грубо подрібнюють, екстрагують спочатку сумішшю метанол: оцтова кислота 4: 1 і потім метанолом для видалення непрореагувавших мономерів і сушать.

Приклад 2

Застосування НВП для селективної адсорбції нітрозаміну

Характеристики НВП прикладу 1 при селективній адсорбції нітрозаміну порівняно з ніотином можна визначити шляхом обробки 1: 1 досліджуваної суміші N-нітрозопіперідину і нікотину у воді з різними НВП. Результати наведені в таблиці 1, де представлені середні значення для трьох експериментів по адсорбції для трьох зразків кожного НВП.

Таблиця 1

Мономер	Зшиваючий реагент	Адсорбовано нітрозаміну, %	Адсорбовано нікотину, %
ММА (кислотний)	ПЕТРА (гідрофільний)	39	48
ГЕМА (нейтральний)	ПЕТРА (гідрофільний)	41	9
ММА (кислотний)	ЕДМА (гідрофобний)	84	28
ГЕМА (нейтральний)	ЕДМА (гідрофобний)	84	6

Як видно з таблиці 1, не піддані молекулярному вдруковуванню полімери, отримані з гідрофобного зшиваючого реагенту, пов'язують значно більше нітрозаміну, ніж НВП, отримані з гідрофільного зшиваючого реагенту, та НВП, отримані з нейтрального мономера і гідрофобного зшиваючого реагенту, більш селективні по відношенню до нітрозаміну, ніж по відношенню до нікотину, ніж НВП, отримані з кислотного мономера і гідрофобного зшиваючого реагенту.

Приклад 3

Додаткове зіставлення НВП

Внаслідок несподівано сприятливих характеристик неіслотних, гідрофобних НВП, як це показано в таблиці 1, НВП, отримані з нейтрального мономера ГЕМА і гідрофобного зшиваючого реагенту ЕДМА (НВП 1), зіставляли з не підданим молекулярному вдруковуванню полімером, отриманим з нейтрального моноалкенільного мономера ГЕМА і гідрофільного тріалкенільного мономера пентаерітриттріакрилату (ПЕТРА) (NIP2).

Підготовлені дві колонки ТФЕ, одна з яких містила 25 мг NIP1, розмолотого й просіяного з отриманням частинок розміром 20-90 мкм, а друга містила 25 мг NIP2, розмолотого й просіяного з отриманням частинок розміром 20-90 мкм. У кожну колонку додавали 1 мл водного розчину, що містить приблизно по 80 нг / мл NNN, NNK, NAT, 40 нг / мл NAB і 0,2 мкг / мл нікотину. Для визначення кількості СТНА, яка не екстрагувати з кожної колонки, використовували HPLC, і це дозволяло розрахувати кількість екстрагованого матеріалу.

Потім через кожну колонку пропускали 1 мл води і визначали кількість виділеного СТНА, якщо це відбувалося. У таблиці 2 наведені результати, які є середніми значеннями двох експериментів.

Таблиця 2

Зразок	Екстраговано, %				
	Нікотин	NNN	NNK	NAT	NAB
NIP1 (ГЕМА/ЕДМА)	23	99	100	99	100
NIP2 (ГЕМА/ПЕТРА)	22	97	100	100	100
Виділилося з промивочною водою, %					
Зразок	Нікотин	NNN	NNK	NAT	NAB
NIP1 (ГЕМА/ЕДМА)	7	9	0	0	0
NIP2 (ГЕМА/ПЕТРА)	10	14	0,5	0	0

Дані, наведені в таблиці 2 показують, що при промиванні водою з НВП виділилося невелика кількість СТНА і це є несподіваним зважаючи на відсутність молекулярного вдрукування. Крім того, утримування СТНА за допомогою НВП, мабуть, є більш міцним, ніж утримування нікотину.

Регенерацію НВП можна виконати шляхом промивки НВП сумішшю кислотного і спиртового розчинників, такий як 0,5 % об. / Об. розчин трифтороцтової кислоти (ТФК) в метиловий спирт.

Приклад 4

Дослідження НВП з конкретними СТНА і нікотинном

Ефективність НВП в якості селективних адсорбентів СТНА проведено в таких експериментах. Підготовляють колонку ТФЕ, яка містить 25 мг розмолотого й просіяного НВП, і 5 мл досліджуваного розчину послідовно завантажують в колонку п'ятьма порціями по 1 мл. Досліджуваний розчин містить приблизно по 80 нг/мл NNN, NNK, NAT, 40 нг/мл NAB і 4 мкг/мл нікотину в фосфатному буфері при pH 6,3 (іонна сила 0,09). Після завантаження кожного зразка кількості неутриманого нікотину і кожного СТНА (т. Е. Виражена у відсотках кількість кожного компонента в кожному завантаженні, яка пройшла через колонку) визначають за допомогою HPLC. Результати наведені в таблиці 3, в якій кількість кожного компонента, не утриманого у колонці в кожній складовій 1 мл завантаженні виражений у відсотках від повної кількості кожного компонента.

Таблиця 3

Завантаження №	Кількість неутриманого в колонці зразка, %				
	1	2	3	4	5
Нікотин	82	99	100	100	100
NNN	0	33	71	88	97
NNK	0	3	21	28	36
NAB	0	5	12	21	22
NAT	0	1	9	15	16

Як видно з таблиці, на послідовних стадіях завантаження зменшується кількість нікотину, що зв'язується з допомогою НВП. На першій стадії НВП насичується нікотинном. З подальших завантажень утримується така кількість нікотину, що поступово зменшується.

З числа СТНА слабкіше за все з НВП зв'язується, хоча і значно міцніше, ніж нікотин. Хоча на першій стадії завантаження NNN не проходить через колонку, після другої стадії завантаження через колонку проходить така, що поступово збільшується кількість зразка. НВП краще утримує NNK, NAB і NAT. Таким чином, комбінація нейтрального такого, що містить функціональну групу мономера і гідрофобного ді-або поліолефінового мономера приводить до несподівано більшого утримування СТНА зі змішаного зразка при утримуванні лише мінімальної кількості нікотину.

Приклад 5

Застосування НВП для обробки екстрактів тютюну

НВП, отримані, як це описано вище, можна включити в колонку ТФЕ і колонку можна кондиціонувати за методикою, відомою фахівцям в даній галузі техніки. Нарізані або кришені листя тютюну екстрагують водою протягом 15-25 хв. при 60° С. Тютюн відокремлюють від розчину фільтруванням і сушать. Розчин пропускають через колонку ТФЕ і СТНА адсорбується з екстракту. Через колонку необов'язково пропускають воду і об'єднують з обробленим екстрактом. Потім вміст колонки зливають і розчин концентрують за допомогою плівкового випарника, потім концентрат повторно об'єднують з екстрагованим тютюном і сушать повітрям. Характеристики НВП можна визначити шляхом елювання пов'язаних сполук з НВП з використанням 2×1 мл метанолу, такого, що містить 0,5 % ТФК, і екстракт аналізують за

допомогою HPLC-УФ.

Приклад 6

Застосування НВП для обробки екстрактів тютюну

З використанням методики безперервної екстракції кришені листя тютюну типу американської суміші поміщають в першу екстракційну камеру, в яку завантажений надкритичний діоксид вуглецю. Після взаємодії з тютюном діоксид вуглецю подають в другу екстракційну камеру, яка містить НВП. Після взаємодії з полімером діоксид вуглецю повертають в першу екстракційну камеру і повторно вводять у взаємодію з тютюном. Цю циклічну процедуру повторюють, поки зміст СТНА в тютюні не зменшиться до необхідного значення, після чого діоксид вуглецю скидають із системи і тютюн витягують з першої камери. Потім НВП, що знаходиться в другій камері, регенерують для повторного використання.

Приклад 7

Застосування НВП для аналізу зразка

Колонку ТФЕ готують шляхом введення 25 мг НВП. В колонку вводять досліджуваний зразок, наприклад, 5 мл сечі людини, імовірно містить СТНА. Зразок пропускають через колонку і потім колонку підключають до вакуумної лінії для видалення всіх рідин і висушування НВП. Для видалення всіх заважаючих сполук, які можуть неспецифічно зв'язуватися з НВП, можна провести промивку, наприклад, за допомогою 1 мл дистильованої води. Після сушки СТНА можна витягти з НВП, наприклад, за допомогою 1 мл ДХМ (дихлорметан) і провести кількісне визначення за допомогою HPLC.

Приклад 8

Застосування НВП в курільних виробах

На фіг. 1 і 2 в якості ілюстрації представлені курільні вироби у вигляді сигарет, що містять стрижень тютюну 1 в обгортці 2, прикріплений до фільтру для тютюнового диму 3 за допомогою накладного папери 4. Для наочності накладний папір 4 показаний відділеним від обгортки 2, але насправді вони безпосередньо стикаються один з одним.

На фіг. 1 фільтр для тютюнового диму 3 включає три циліндричних фільтруючих елементи 3а, 3б, 3в. Перший фільтруючий елемент 3а, розташований на зверненому до рота кінці фільтра, має довжину 7 мм, складається з ацетилцеллюлозного джгута, просоченого за допомогою 7 мас. % тріацетинового пластифікатора, і перепад тиску по його довжині становить 25 мм водяного стовпа. Другий фільтруючий елемент 3б, розташований в середині, є порожниною довжиною 5 мм, що містить 150 мг гранул активованого вугілля. Третій фільтруючий елемент 3в, розташований поруч зі стрижнем 1, має довжину 15 мм і перепад тиску по його довжині становить 90 мм водяного стовпа і він містить 80 мг ацетилцеллюлозного джгута. Джгут просякнутий за допомогою 4 мас. % тріацетину і містить 80 мг НВП, специфічного по відношенню до СТНА, отриманого так, як описано в даному винаході, який рівномірно розподілений за його обсягом в "далматинському" стилі.

Сигарета, представлена на фіг. 2, аналогічна наведеній на фіг. 1, за тим винятком, що фільтр для тютюнового диму 3 містить чотири коаксіальних циліндричних фільтруючих елементи 3а, 3б, 3в і 3г. Перший фільтруючий елемент 3а, розташований на зверненому до рота кінці сигарети, має довжину 5 мм і складається з ацетилцеллюлозного джгута, просоченого за допомогою 7 мас. % тріацетинового пластифікатора. Другий фільтруючий елемент 3б, розташований поруч з першим елементом, що фільтрує 3а, є порожниною довжиною 5 мм, що містить 200 мг НВП, специфічного по відношенню до СТНА, отриманого так, як описано в даному винаході. Третій фільтруючий елемент 3в, розташований поруч з другим елементом, що фільтрує 3б, має довжину 10 мм і містить ацетилцеллюлозний джгут, просочений за допомогою 7 мас. % тріацетину. Четвертий фільтруючий елемент 3г, розташований поруч з третім елементом, що фільтрує 3в, має довжину 7 мм і містить 80 мг гранульованого активованого вугілля. У радіальній площині АА в накладного папері 4 сформовано кільце вентиляційних отворів 5, віддалені приблизно на 3 мм від сполуки з четвертим елементом, що фільтрує 3г, за якими під час вдихання диму через сигарету повітря надходить в третій фільтруючий елемент 3в.

Приклад 9

Застосування НВП в наборах для дослідження

На фіг. 3 приведена типова колонка, підходяща для хроматографії або ТФЕ. Колонка включає трубку 11, яка може бути циліндричною і може, наприклад, бути виготовлена з металу, скла або пластмаси, перший кінець якої містить порт для впуску 12 і другий кінець якої містить порт для випуску 13 відповідно, і ці порти використовуються для сполуки колонки з іншим хроматографічним обладнанням. Перший і другий кінці можуть незалежно являти собою окремі шматки, з'єднані або з'єднуються з колонкою за допомогою нарізного сполучення, посадки з

натягом, зварювання і т. п., а також можуть складати одне ціле з колонкою. Колонка може бути забезпечена нижнім прошарком з фрити (пористий матеріал) 14, сусідній з портом для випуску, і на цей прошарок поміщають полімер 15. Додатковий верхній прошарок з фрити може бути розміщена, як це показано, на верхній поверхні полімеру поблизу від верхнього кінця колонки, залишаючи простір, відповідне для завантаження зразка між верхньою фриттою і першим кінцем.

Подрібнений полімер, отриманий з будь-якого із зазначених вище мономерів і зшиваючих реагентів або будь-яким із способів, описаних в даному винаході, можна помістити в колонку для хроматографічної або твердофазної екстракції і використовувати для хроматографічного відділення сполуки, наприклад, нітрозаміну, від інших компонентів суміші, включаючи молекули з подібними структурою або функціональними групами. Колонку можна упакувати в набір разом з іншим приладдям для полегшення її використання, включаючи, наприклад, реагенти для кондиціонування колонки, реагенти для елюювання колонки і регенерації НВП і один або більшу кількість інструментів для операцій з інгредієнтами, таких як шпатель, мірний циліндр і склянку, і інструкції для використання приладдям. НВП можуть бути поміщені у відповідний контейнер або представлені у вигляді окремих порцій, підходящих для приміщення в колонку для фільтрування. В саму колонку можна попередньо завантажити НВП.

Приклад 10

Формування полімерних кульок за допомогою суспензійної полімеризації

Наступна група експериментів ілюструє вплив на фізичні характеристики полімеру, який можна приписати змінам у восьми змінних в умовах проведення реакції або параметрів реакції полімеризації мономера і зшиваючого реагенту. 19 Зразків (№№ E1-E19) полімеру ЕДМА і ГЕМА отримували за розробленою схемою проведення експериментів для забезпечення різних комбінацій значень умов проведення реакції, що використовується для отримання кожного зразка. Значення для кожного експерименту вибирали так, щоб можна було встановити вплив на полімеризацію змінних умов проведення реакції незалежно один від одного. Вибрані параметри і діапазони є наступними:

Молярне відношення зшиваючий реагент (XL):мономер (M)	4:1-6:1
Тип пороутворювача:	полярний (етилацетат ("EtOAc")) або неполярний (толуол)
Кількість пороутворювача	0,7-1,5 мас. %
Кількість ініціатора	1,5-3,3 мас. %, бензоілпероксид
Тип полівінілового спирту	невелика молекулярна маса / в'язкість ("Celvol 203")
або	велика молекулярна маса / в'язкість ("Celvol 523")
Концентрація PVOH	1-3 мас. % в перерахунку на масу водної фази
Вміст твердих речовин	10-20мас. %
Перемішування (швидкість перемішування)	низька (200 об / хв) - висока (300 об / хв)

Значення параметрів умов проведення реакції, вибрані для кожного експерименту, наведені нижче у таблиці 4 В кожному експерименті зшиваючий реагент і мономер полімеризують за методикою суспензійної полімеризації. У кожному експерименті полівініловий спирт розчиняють у воді шляхом перемішування при 50° С протягом 3 год. з утворенням водної фази для реакції полімеризації. Після охолодження до кімнатної температури мономірну фазу, яка містить мономери, ініціатор і пороутворювач, об'єднують з водною фазою в посудині для проведення реакції, забезпеченою пристроєм для перемішування з метою отримання суспензії. Суспензію перемішують при протягом 30 хв і потім нагрівають до температури, що дорівнює 65° С, і витримують при цій температурі протягом 18 год. при постійному перемішуванні для здійснення полімеризації. Після охолодження отриманий полімер відфільтровують від суміші і промивають теплою водою, метанолом і етилацетатом.

Фізичні характеристики полімерів, отриманих в експериментах, міняються залежно від конкретних умов проведення реакції і також наведені нижче у таблиці 4.

Вплив зміни умов проведення реакції на якість полімерних кульок, отриманих в кожному з експериментів, проілюстровано нижче в таблиці 5 У таблиці 5 результати експериментів наведені в комірках, в яких також вказаний номер відповідного експерименту. Комірки затінені для вказівки якості отриманих кульок. В найтемніших комірках представлені експерименти, в яких полімеризація не протікала; в більш світлих комірках представлені експерименти, в яких утворюються частки неправильної форми; в ще більш світлих комірках представлені експерименти, в яких утворюються кластери сферичних частинок; в найсвітліших комірках

представлені експерименти, в яких утворюються сферичні кульки разом з дрібними частинками. В незатінених комірках представлені експерименти, в яких утворюються добре сформовані сферичні кульки без дрібних частинок. У кожній з наведених нижче таблиць XL позначає ЕДМА; М позначає ГЕМА.

5

Таблиця 4

Вплив умов проведення реакції на утворення кульок

№	Відношення XL:M	Тип пороутворювача	Пороутворювач, мас. %	Ініціатор, мас. %	Тип PVOH	PVOH, мас. %	Вміст твердих речовин, мас. %	Швидкість перемішування (об/хв)	Результат
E1	4	Толуол	0,7	1,5	C523	1	10	200	М'які кульки (неповна полімеризація)
E2	6	Толуол	0,7	1,5	C523	3	20	300	Відсутність полімеризації
E3	4	EtOAc	0,7	1,5	C203	1	20	300	Неправильної форми
E4	6	EtOAc	0,7	1,5	C203	3	10	200	Кластери
E5	4	Толуол	1,5	1,5	C203	3	20	200	Сферичні, ~35 мкм +~10 об. % дрібних частинок
E6	6	Толуол	1,5	1,5	C203	1	10	300	Відсутність полімеризації
E7	4	EtOAc	1,5	1,5	C523	3	10	300	Кластери
E8	6	EtOAc	1,5	1,5	C523	1	20	200	Кластери
E9	4	Толуол	0,7	3,3	C203	3	10	300	Кластери
E10	6	Толуол	0,7	3,3	C203	1	20	200	Кластери
E11	4	EtOAc	0,7	3,3	C523	3	20	200	Кластери
E12	6	EtOAc	0,7	3,3	C523	1	10	300	Кластери
E13	4	Толуол	1,5	3,3	C523	1	20	300	Сферичні, ~60 мкм +~5 об. % дрібних частинок
E14	6	Толуол	1,5	3,3	C523	3	10	200	Сферичні, 99 мкм
E15	4	EtOAc	1,5	3,3	C203	1	10	200	Кластери
E16	6	EtOAc	1,5	3,3	C203	3	20	300	Неправильної форми
E17	5	Толуол	1,1	2,4	C523	2	15	250	Сферичні, ~70 мкм +~10 об. % дрібних частинок
E18	5	Толуол	1,1	2,4	C523	2	15	250	Сферичні, ~70 мкм +~10 об. % дрібних частинок
E19	5	Толуол	1,1	2,4	C523	2	15	250	Сферичні, ~60 мкм +~20 об. % дрібних частинок

Таблиця 5

Дослідження полімеризації в експериментах E1-E19

Тип PVON		C523			C203	
Вміст твердих речовин мас. %		10	15	20	10	15
Пороут- ворювач: толуол	1,5 мас. % ініціатору	E1 Полімери- зація не протікає 1 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 4:1 200 об/хв		E2 Полімери- зація не протікає 3 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 6:1 300 об/хв	E6 Полімери- зація не протікає 1 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 6:1 300 об/хв	E5 дрібні частинки 3 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 4:1 200 об/хв
	2,4 мас. % ініціатору		E17, 18, 19 Дрібні частинки 2 % PVON Пороут- ворювач 1,1 XL:M 5:1 250 об/хв			
	3,3 мас. % ініціатору	E14 Кульки 3 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 6:1 200 об/хв		E13 Дрібні частинки 1 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 4:1 300 об/хв	E9 Кластери 3 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 4:1 300 об/хв	E10 Кластери 1 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 6:1 200 об/хв
Пороут- ворювач: ЕТОАс	1,5 мас. % ініціатору	E7 Кластери 3 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 4:1 300 об/хв		E8 Кластери 1 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 6:1 200 об/хв	E4 Кластери 3 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 6:1 200 об/хв	E3 Неправильної форми 1 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 4:1 300 об/хв
	3,3 мас. % ініціатору	E12 Кластери 1 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 6:1 3200 об/хв		E11 Кластери 3 % PVON Пороут- ворювач 0,7 XL:M 4:1 200 об/хв	E15 Кластери 1 % PVON Пороут- ворювач 1,57 XL:M 4:1 200 об/хв	E16 Неправильної форми 3 % PVON Пороут- ворювач 1,5 XL:M 6:1 300 об/хв

Описані вище експерименти показують, що полімерні кульки гарної якості можна одержати за допомогою суспензійної полімеризації зшиваючого реагенту і мономера у присутності стабілізатора, що представляє собою водний розчин полівінілового спирту, переважно що містить більше 2 мас. % PVON, ймовірно, до 4 або 5 мас. %, який також переважно є маркою, що має велику молекулярну масу / в'язкість, такий як який випускається під торговою назвою Celvol 523. Утворенню добре сформованих кульок НВП також сприяє використання будь-якого одного або більшої кількості наступних: (а) відносно великої кількості ініціатора, наприклад, щонайменше 3 мас. %; (б) неполярного пороутворювача, наприклад, толуолу і (с) реакційної суміші, яка має відносно невеликий вміст твердих речовин, наприклад, що становить приблизно 10 мас. %. Передбачається, що внаслідок відносно великої концентрації полівінілового спирту і,

можливо, також внаслідок відносно великих кількостей ініціатора залишки полівінілового спирту включаються в пористі кульки в кількостях, ефективних для поліпшення селективності по відношенню до нітрозомісних сполук порівняно з селективністю по відношенню до нікотину.

Приклад 11

5 Дослідження кульок, отриманих за допомогою суспензійної полімеризації

Характеристики НВП, отриманих в експериментах №№ E3-E5 і E7-E19 прикладу 10, по адсорбції нітрозосполук і селективності їх адсорбції в порівнянні з адсорбцією нікотину продемонстровані шляхом проведення описаних нижче 2-стадійних досліджень екстракції для кожного полімеру. Погано полімеризовані продукти, отримані в експериментах №№ E1, E2 і E6, не досліджували.

10 Готують досліджуваний розчин, що містить 4 мкг / мл нікотину ("NIC"), 80 нг / мл NNN, 80 нг / мл NNK, 80 нг / мл NAT і 40 нг / мл NAV у водному розчині буфера, що містить 15 мМ фосфату при рН 6,3. Для кожного дослідження 125 мг кожного НВП прикладу 10 спочатку кондиціонують шляхом перемішування зразка НВП з 5 мл етанолу при кімнатній температурі, етанол видаляють шляхом фільтрування суміші через фриту з отворами розміром 10 мкм, перемішування зразка з 5 мл дистильованої води протягом 2 хв при кімнатній температурі і повторного фільтрування суміші через фриту з отворами розміром 10 мкм. На стадії 1 дослідження кожен зразок НВП перемішують з досліджуваним розчином протягом 10 хв приблизно при 5° С. Розчин відділяють від зразка шляхом фільтрування суміші через фриту з отворами розміром 10 мкм і розчин аналізують за допомогою рідинної хроматографії з детектуванням за допомогою ультрафіолетового випромінювання ["РХ-УФ"] для визначення виражених у % вмістів нікотину і СТНА, екстрагованих з досліджуваного розчину за допомогою НВП. На стадії 2 дослідження НВП, витягнутий на першій стадії, перемішують з 5 мл дистильованої води при температурі, що дорівнює приблизно 5° С, протягом 10 хв і воду видаляють фільтруванням через 10 мл фрити. Розчин аналізують за допомогою РХ-УФ для визначення виражених у % вмістів нікотину і СТНА, екстрагованих з досліджуваного розчину і ще містяться в НВП після стадії промивки.

Результати для окремих НВП представлені нижче у таблиці 6, де для кожного дослідженого НВП наведені мас. % Нікотину ("NIC"), NNN, NNK і NAT, що залишилися в досліджуваному розчині після (а) стадії 1 і (b) стадії 2 дослідження. Середні значення для всіх 19 експериментів наведені в останньому рядку і вони дають загальний опис робочих характеристик НВП.

Таблиця 6

Експеримент №	Залишилося в розчині після стадії 1 (тільки екстракція), %				Залишилося в розчині після стадії 2 (екстракція і промивка), %			
	NIC	NNN	NNK	NAT	NIC	NNN	NNK	NAT
E3	89,1	45,6	27,0	21,7	95,3	61,1	37,5	30,0
E4	90,2	32,2	13,2	9,2	96,3	51,9	23,0	15,7
E5	88,0	26,3	8,8	5,9	97,5	44,4	16,0	10,8
E7	83,8	26,7	9,4	6,5	91,9	45,9	17,9	12,8
E8	87,3	25,4	9,8	6,8	94,9	43,6	17,5	12,8
E9	88,4	29,4	11,1	6,8	96,0	50,5	21,2	13,1
E10	87,3	27,0	11,7	5,7	101,0	45,1	19,2	10,1
E11	85,7	46,0	29,7	20,8	94,9	59,4	38,3	27,4
E12	84,5	27,4	10,2	7,8	95,1	43,5	16,8	12,4
E13	88,9	27,5	9,5	7,8	100,4	43,4	16,8	13,0
E14	86,7	24,2	8,0	5,1	102,4	41,0	15,3	9,4
E15	81,7	29,5	12,3	7,5	91,9	48,1	20,6	13,2
E16	79,6	25,6	10,4	6,1	88,2	43,3	17,4	11,4
E17	90,4	25,2	8,2	4,8	100,7	42,9	16,2	9,5
E18	87,5	26,4	8,7	5,5	99,0	44,8	16,9	10,7
E19	86,8	28,2	10,3	6,1	95,2	47,4	20,0	11,7
Середнє значення	86,6	29,5	12,4	8,4	96,3	47,3	20,7	14,0

35 Ступені вилучення, що перевищують 100 %, наведені в таблиці 6, обумовлені коливаннями результатів вимірювань в межах експериментальної похибки.

Всі досліджені НВП мають гарну селективність по відношенню до СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину, так що щонайменше 81,7 % нікотину залишається в

розчині після стадії 1, тоді як кількість NNN, NNK і NAT, що залишилися в розчині, становить щонайбільше 46,0 %, 29,7 % і 21,7 % відповідно. Видно, що вміст нікотину, що залишився в розчині, збільшується після стадії 2 і це показує, що нікотин відносно слабо адсорбується за допомогою НВП на стадії екстракції і може відділятися на стадії промивки, що в деяких випадках призводить до ступеня вилучення, що становить 100 %.

Хоча ступені екстракції СТНА, досліджених за допомогою НВП, різні для чотирьох різних СТНА, відносні ступені екстракції, отримані шляхом побудови залежності ступенів екстракції NNK, NAT і NAT кожним НВП від ступеня екстракції NNN, характеризуються дуже хорошою кореляцією і після стадії 1, і після стадії 2.

Експериментальні дані можна піддати комп'ютерному аналізу за допомогою програмного забезпечення для аналізу експериментів, такого як продається під торговою назвою MODDE фірмою Umetrics AB, і отримати для кожного досліджуваного параметра коефіцієнти, що характеризують сприятливий чи несприятливий вплив параметра на робочі характеристики НВП. На фіг. 4а і 4б наведено діаграми відповідно для коефіцієнтів параметрів реакції залежно від вираженого в мас. % вмісту нікотину, утриманого в досліджуваному розчині, і вираженого в мас. % вмісту NNN, видаленого з розчину за допомогою полімеру після стадії 1 (екстракція). На фіг. 4в і 4г наведені аналогічні діаграми для коефіцієнтів після стадії 2 (екстракція і промивка). Вертикальні відрізки на кожній діаграмі описують коефіцієнти для наступних параметрів реакції зліва направо.

Молярне відношення	ЕДМА (XL):ГЕМА (М)
Тип пороутворювача	Полярний ("EtOAc") або неполярний ("Tol")
Кількість пороутворювача	PoR
Кількість ініціатору	"I"
Тип PVON	З невеликою молекулярною масою ("C523") або великою молекулярною масою ("C203")
Кількість PVON	"PVA"
Вміст твердих речовин	"SC"
Швидкість перемішування	"rpm" (об/хв)

На фіг. 4а-4г позитивні значення вказують на бажані ефекти; негативні значення вказують на небажані ефекти.

Так, для нікотину відрізок для кожного параметра показує виражену в процентних пунктах середню різницю між кількістю нікотину, що залишився в розчині, при використанні великого значення параметра, і рештою кількістю при використанні середнього значення параметра. Тому позитивний коефіцієнт показує, що при використанні великого значення параметра в розчині залишається більше нікотину, а негативне значення коефіцієнта показує, що в розчині залишається менша кількість нікотину. Для NNN та інших СТНА відрізок для кожного параметра також показує середню різницю між кількостями нікотину, що залишився в розчині, при використанні великого і середнього значення параметра. Однак для полегшення зіставлення впливу параметра на нікотин і NNN на діаграмах приведені зворотні квадрати ($NNN=NNN^{-2}$) кількостей процентних пунктів, так що позитивний коефіцієнт показує, що при використанні великого значення параметра в розчині залишається менше NNN, і негативний коефіцієнт показує, що при використанні великого значення параметра в розчині залишається більша кількість СТНА і тому ступені екстракції за допомогою НВП є меншими.

Оскільки ступені адсорбції всіх досліджених СТНА добре корелюють один з одним, коефіцієнти для NNN є репрезентативними для всіх чотирьох досліджених СТНА.

На кожній діаграмі наведено відрізок, що характеризує похибку. Якщо відрізок, що характеризує похибку, перетинає нульову лінію, то результат не вважається статистично значущим.

При розгляді статистично значущих діаграм можна бачити, що використання неполярного пороутворювача ("Tol") є сприятливим в тому сенсі, що кількість нікотину, що залишився в досліджуваному розчині після кожної стадії, збільшується, тоді як використання полярного пороутворювача є несприятливим в тому сенсі, що кількість нікотину, що залишився після кожної стадії, зменшується.

Хоча вплив збільшення кількості пороутворювача ("POR") і ініціатору ("I") на кількість нікотину є несприятливою після стадії 1, ефект не залишається значним після стадії 2. Проте вплив збільшених кількостей пороутворювача на кількість СТНА є сприятливим на обох стадіях дослідження і це показує, що нікотин менш міцно пов'язаний з НВП, ніж СТНА, і при бажанні його можна витягти з НВП на наступній стадії обробки, такий як промивка водою.

Більше значення відношення XL: М (зшиваючий реагент: мономер) (наприклад, ді-або поліалкенільний мономер: моноалкенільний мономер) є сприятливим в тому сенсі, що воно

призводить до збільшення ступеня адсорбції СТНА, особливо NNN, на обох стадіях.

Приклад 12

Вплив умов проведення реакції на розмір кульок

- Наступна група експериментів ілюструє вплив на розмір частинок полімерних кульок, приписуване змінам чотирьох параметрів полімеризації мономера і зшиваючого реагенту. 17 Зразків полімеру (№№ N1-N17) отримували за допомогою суспензійної полімеризації ЕДМА і ГЕМА в присутності пороутворювача - толуолу, що має велику молекулярну масу полівінілового спирту (Celvol 523) при температурі, що дорівнює 70° С, в реакційній суміші, що має вміст твердих речовин, що дорівнює 10 мас. %, яку перемішують при швидкості, що дорівнює 250 об / хв. Значення трьох обраних параметрів в кожному експерименті за розробленою схемою проведення експериментів, так щоб за допомогою програмного забезпечення DoE, такого як продається під торговою назвою MODDE фірмою Umetrics AB, можна було проводити оцінки впливу на розмір часток і селективності СТНА шляхом зміни кожного параметра як незалежно, так і разом з іншими параметрами. Вибрані для цих експериментів параметри є наступними:
- Відношення ЕДМА: ГЕМА (XL:M) 4:1 – 6:1
- Кількість ініціатору 1,0 – 4,67 мас. %
- Кількість PVOH 1,0 – 4,5 мас. % в перерахунку на масу водної фази
- Кількість пороутворювача 1,0 – 1,7 мл/г
- У наступній групі експериментів (AC) досліджено вплив різних кількостей пороутворювача. Вибрані для цих експериментів параметри є наступними:
- Відношення зшиваючий реагент: мономер: 5:1
- Кількість ініціатору 2,84 мас. %
- Кількість PVOH 3,0 мас. % в перерахунку на масу водної фази
- Кількість пороутворювача 1,0 – 1,7 мл/г
- Конкретні умови проведення реакції в кожному експерименті наведені нижче в таблиці 7 У таблиці 7 також наведені середній діаметр кульок полімеру, отриманих в кожному експерименті, і також обсяг утворених дрібних частинок.

Таблиця 7

Вплив умов проведення реакції на розмір кульок

№	Ініціатор (мас. %)	Пороут-ворювач (мл/г)	Відношення XL:M (моль/моль)	PVOH (мас. %)	Вміст твердих речовин (мас. %)	Середній діаметр (мкм)	Вміст дрібних частинок, об. % (оцінка)
N1	1,00	1,27	4	1,5	10	83	4
N2	1,00	1,27	4	4,5	10	31	4
N3	1,00	1,27	6	1,5	10	94	3
N4	1,00	1,27	6	4,5	10	37	3
N5	4,67	1,27	4	1,5	10	98	3
N6	4,67	1,27	4	4,5	10	35	3
N7	4,67	1,27	6	1,5	10	101	4
N8	4,67	1,27	6	4,5	10	39	3
N9	2,84	1,27	5	1,5	10	103	4
N10	2,84	1,27	5	4,5	10	36	3
N11	2,84	1,27	4	3	10	62	1
N12	2,84	1,27	6	3	10	63	1
N13	1,00	1,27	5	3	10	59	1
N14	4,67	1,27	5	3	10	60	1
N15	2,84	1,27	5	3	10	57	2
N16	2,84	1,27	5	3	10	63	1
N17	2,84	1,27	5	3	10	62	1
A	2,84	1,00	5	3	10	49	2
B	2,84	1,50	5	3	10	63	2
C	2,84	1,70	5	3	10	66	2

У всіх експериментах утворюються сферичні кульки з полімеру без агломерації. В деяких

випадках також утворюються дрібні частинки, але в кількостях, які становлять не більш 4 мас. %. Менші кількості дрібних частинок утворюються, коли реакцію проводять з використанням PVON в кількості, що знаходиться в середині діапазону від 1,5 до 4,5 мас. %, що свідчить про оптимальну концентрації, що дорівнює приблизно 3 мас. %.

5 Фіг. 5 і 6 отримані за даними аналізу зміни розміру часток полімерних кульок в експериментах N1-N17 при зміні параметрів реакції за допомогою програмного забезпечення DoE, зазначеного вище. Фіг. 5 ілюструє зміну розміру часток полімерних кульок, отриманих в експериментах з використанням різних концентрацій PVON, вираженого у вигляді середнього за
10 обсягом діаметра частинок ($d_{4,3V}$). На фіг. 6 представлені коефіцієнти, що описують вплив відносної концентрації PVON, зшиваючого реагенту (XL), ініціатору, квадрата концентрації PVON (на фіг. 6 представлений, як $PVON * PVON$) і об'єднаний вплив на взаємодію при використанні великого значення відношення зшиваючий реагент: мономер разом з великим
15 вмістом ініціатору. Аналіз показує, що на розмір кульок найсильніше впливає концентрація PVON в реакції, більш високі концентрації схильні призводити до частинок меншого розміру. Кількість використаного ініціатору також слабо впливає на розмір частинок, більш високі концентрації схильні призводити до частинок більшого розміру.

В іншому експерименті, проведеному так, як описано вище, використовували такі умови:

Відношення EDMA: GEMA (XL:M) 4:1

Кількість ініціатору 3,3 мас. %

20 Кількість PVON 2,8 мас. % в перерахунку на масу водної фази

Кількість пороутворювача 1,27 мл/г

Продукт знаходиться у формі кульок, які мають насипну щільність в сухому стані, що дорівнює 0,35 г / мл, площею поверхні BET, що дорівнює 308 м²/г, об'ємом пір, що дорівнює 0,77 г / мл, і середнім діаметром пір, що дорівнює 100 Е.

25 Приклад 13

Вплив умов проведення реакції на селективність

Характеристики НВП, отриманих в прикладі 12, при адсорбції нітрозосполук і селективність їх адсорбції в порівнянні з адсорбцією нікотину продемонстрована шляхом проведення досліджень екстракції для кожної сполуки за методикою, описаною в прикладі 11.

30 Досліджують кожен зразок НВП і середні значення для двох наборів результатів наведені в таблиці 8 В стовпці під назвою "Середнє значення" наведені середні значення ступенів екстракції для всіх чотирьох СТНА (NNN, NNK, NAT і NAB) для кожного експерименту.

Таблица 8

Екстракція нікотину і СТНА

Приклад №	Екстраговано після стадії 1 (тільки загрузка), мас. %						Екстраговано після стадій 1 і 2 (загрузка + промивка), мас. %					
	NIC	NNN	NNK	NAT	NAB	Середнє значення	NIC	NNN	NNK	NAT	NAB	Середнє значення
N1	14,5	75,6	90,4	93,9	94,1	87,1	7,1	59,4	84,1	89,1	88,3	80,2
N2	12,9	74,7	91,1	94,5	92,9	88,3	3,3	57,2	83,2	89,4	87,3	79,3
N3	15,5	77,6	92,3	94,8	94,3	89,7	6,8	62,9	86,7	90,9	89,5	82,5
N4	14,8	76,4	91,7	94,7	94,9	89,4	3,1	60,9	85,4	90,3	89,7	81,6
N5	18,1	79,6	93,7	95,2	95,0	90,9	7,8	64,8	88,6	90,9	90,0	83,6
N6	19,5	79,8	93,8	95,6	95,6	91,2	7,2	65,6	88,8	91,4	91,3	84,3
N7	16,2	77,6	92,5	94,4	91,4	89,0	9,3	62,9	87,5	89,8	87,7	82,0
N8	18,4	82,0	92,8	94,6	95,1	91,1	8,1	69,6	87,7	90,6	91,8	84,9
N9	16,3	77,4	92,1	94,1	92,2	88,9	6,5	62,6	86,6	89,0	88,0	81,6
N10	17,2	79,5	92,0	94,7	94,9	90,3	6,0	64,4	86,4	90,3	90,3	82,8
N11	17,0	77,9	91,3	93,5	92,6	88,8	6,3	61,8	85,1	89,1	87,8	81,0
N12	17,9	80,4	92,8	94,5	93,7	90,3	5,7	65,5	87,3	90,4	89,6	83,2
N13	13,5	77,7	92,3	94,8	94,9	89,9	4,0	61,3	85,9	90,5	90,5	82,1
N14	17,8	82,7	93,7	96,0	94,9	91,9	7,6	69,0	88,7	92,5	91,4	85,4
N15	17,5	80,9	93,0	95,1	95,3	91,1	8,8	66,9	87,3	91,2	91,4	84,2
N16	13,6	75,6	91,6	93,7	93,1	88,5	6,6	60,1	85,2	89,1	87,9	80,6
N17	16,6	77,7	93,0	94,8	94,6	90,0	7,5	62,3	87,2	90,4	90,2	82,5
A	16,1	80,1	92,1	94,8	94,3	90,3	8,2	64,6	85,4	90,6	90,1	82,7

Екстракція нікотину і СТНА

Приклад №	Екстраговано після стадії 1 (тільки загрузка), мас. %						Екстраговано після стадій 1 і 2 (загрузка + промивка), мас. %					
	NIC	NNN	NNK	NAT	NAB	Середнє значення	NIC	NNN	NNK	NAT	NAB	Середнє значення
В	17,8	78,0	91,1	94,2	93,6	89,2	8,1	63,3	85,0	90,0	89,8	82,0
С	16,8	79,3	92,1	95,3	94,1	90,2	7,5	64,3	86,5	91,2	90,1	83,0

Результати представлені графічно на фіг. 7а і 7б. На фіг. 7а наведені результати для стадії 1 (мас. % екстраговано з досліджуваного розчину після стадії 1 (тільки загрузка)). На фіг. 7б наведені результати для стадії 2 (мас. % екстраговано з досліджуваного розчину після стадій 1 і 2 (завантаження і промивка)). На кожній діаграмі зліва направо горизонтальні відрізки вказують діапазон значень, отриманих в дослідженнях всіх 20 НВП, мас. % нікотину (NIC) NNN, NNK, NAT і NAB відповідно, екстрагованих з досліджуваного розчину. Відрізок в коні справа (середнє значення СТНА) вказує діапазон значень для середнього ступеня екстракції всіх чотирьох СТНА за допомогою 20 NIPS.

На фіг. 7а і 7б показано, що НВП є набагато більш селективними адсорбентами всіх СТНА, ніж нікотину, NAT адсорбується найсильніше, NNN адсорбується слабкіше. В кожному випадку виражені в мас. % кількості екстрагованих нікотину і СТНА зменшуються після стадії промивки. З числа СТНА на утримання NNN найсильніше впливає промивка. Нікотин менш міцно пов'язаний з НВП, ніж будь-які СТНА і при бажанні його можна витягти з НВП на наступній стадії обробки, такий як промивка водою.

Коефіцієнти, що показують вплив кожного з параметрів на екстракцію нікотину і СТНА на стадії 1 дослідження (тільки завантаження) і стадії 2 (завантаження і промивка), розраховані за допомогою програмного забезпечення MODDE, наведені на фіг. 8а-8г. Фіг. 8а і 8б ставляться до екстракції нікотину і наведені середні ступені екстракції СТНА відповідно на стадії 1, фіг. 8в і 8г, відповідні ступені екстракції на стадії 2.

З фіг. 8а і 8б можна бачити, що на стадії 1 дослідження кількість ініціатору, що використовується, чинить значний сприятливий вплив на ступені екстракції і нікотину, і СТНА.

На фіг. 8в і 8г показано, що на стадії 2 ступені екстракції нікотину і СТНА збільшуються при збільшенні кількості ініціатору, як на стадії 1, але кількість використовуваного полівінілового спирту також сприятливо впливає, оскільки ступінь екстракції нікотину зменшується при збільшенні кількості полівінілового спирту. Тому при екстракції, включаючи промивку після екстракції, використання полівінілового спирту при отриманні НВП є сприятливим для селективної екстракції СТНА з суміші СТНА і нікотину, оскільки полівініловий спирт компенсує вплив ініціатору на ступінь адсорбції нікотину. Як зазначено вище, передбачається, що це є результатом включення залишків полівінілового спирту в зшитий полімер.

На фіг. 9а і 9б наведено дві діаграми, отримані на основі наведених вище даних, фіг. 9а належить до екстракції нікотину після стадії 2, на фіг. 9б представлені середня ступінь екстракції СТНА після стадії 2. Побудована залежність змісту PVON в реакційній суміші, відкладеного по осі x, від змісту ініціатору, відкладеного по осі y. Контурні лінії на діаграмах з'єднують точки, в яких виражені в мас. % екстраговані кількості однакові, на кожній лінії вказані значення екстрагованих кількостей. Прямокутна ділянка, окреслена штриховими лініями, являє собою ділянку, в якій кількості ініціатору і PVON, ймовірно, забезпечують хороший баланс між екстракцією СТНА і нікотину. Вона становить від приблизно 2,5 мас. % або більше PVON і 1,75 мас. % або більше ініціатору. Тому видається ймовірним, що використання великих кількостей і PVON, і ініціатору може бути сприятливим для отримання полімерів, які більш селективні по відношенню до СТНА, ніж по відношенню до нікотину. Якщо екстраполювати дані фіг. 9, то кількості, ймовірно, можуть бути більше, ніж максимальні кількості, що дорівнюють 4,5 мас. %, використані в цих експериментах. Проте використання більш значних кількостей PVON може збільшити витрати при реалізації способу. Це обумовлено тим, що PVON важче розчиняється при більш високих концентраціях, при полімеризації ймовірно утворення більшої кількості дрібних частинок, обумовлене цим збільшення в'язкості суспензії призводить до ускладнень при фільтруванні і для видалення PVON буде потрібно більш інтенсивна промивка. Тому оптимальні кількості відповідатимуть компромісу між цими двома факторами.

Вплив PVON на ступені елюювання нікотину і СТНА для досліджуваного розчину може залежати від відносних полярностей СТНА і нікотину. На фіг. 10 на одній діаграмі наведені

коефіцієнти для екстракції нікотину і кожного окремого СТНА після стадії 2. Коефіцієнти вказані в тому порядку, в якому відбувається елювання в рідинній хроматографії з оберненою фазою ("HPLC"), який, в свою чергу, залежить від полярності відповідної сполуки. Можна бачити, що збільшення кількостей PVOH призводить до зменшення екстракції найбільш полярної сполуки (нікотину) і збільшенню екстракцію найменш полярної сполуки (NAB). Ініціатор збільшує екстракцію всіх сполук, але цей ефект виявляється більшою мірою для більш полярних сполук. Спільні ефект використання великого значення відношення ді-або поліалкенільний: моноалкенільний мономер в комбінації з великим вмістом ініціатору (ЕДМА * І) призводить до зменшення екстракції цих менш полярних сполук.

Експерименти А-С показують, що відсутні значні відмінності в ступенях екстракції в порівнянні з даними для експериментів N15-17 і це показує, що зміна кількості пороутворювача в діапазоні 1,0-1,7 мл / г не впливає на селективність НВП стосовно СТНА по порівняно з селективністю по відношенню до нікотину.

Малоймовірно, що тип використовуваного ініціатору впливає на характеристики НВП. Тому в реакції полімеризації можна використовувати ініціатори, які не становлять собою бензоїлпероксид.

Приклад 14

Утворення кульок при використанні різних мономерів

Наступна група з 17 експериментів (№№ P1-P16 і P18) ілюструє спроби отримання полімерів з використанням моноалкенільних мономерів ("мономери") і зшиваючих реагентів (в варіантах здійснення ді-або поліалкенільних мономерів), мають різні полярності, т. е. мономерів і зшиваючих реагентів, які є більш-менш гідрофобними і гідрофільними, і також з використанням кислотних і основних мономерів.

Використані такі мономери, перераховані в порядку збільшення полярності. Всі мономери є нейтральними за винятком ДЕАЕМ, який є основним, і МАА, який є кислотним.

Стірол (неполярний, гідрофобний)

Метилметакрилат (ММА) (кілька полярних функціональних груп, гідрофобний)

2-Гідроксиетилметакрилова кислота (ГЕМА) (гідрофільний)

N-Вінілпіролідон (NVP) (полярна функціональна група, гідрофільний)

2-Діетиламіноетилметакрилат (ДЕАЕМ) (сильно полярний, гідрофільний, основний)

Метакрилова кислота (МАА) (полярна функціональна група, кислотний)

Використані такі зшиваючі реагенти, перераховані в порядку збільшення полярності:

Дивінілбензол (неполярний, гідрофобний)

Триметилпропантриметакрилат (ТРІМ) (кілька полярних функціональних груп, гідрофобний)

Етиленглікольдиметакрилат (ЕДМА (кілька полярних функціональних груп, гідрофобний))

Діетилглікольдиметакрилат (ДЕДМА) (сильно полярний, гідрофільний)

За допомогою суспензійної полімеризації отримували 17 зразків полімерів. У кожному разі мономерну фазу, яка містить мономер (М) і зшиваючий реагент (XL) в молярному відношенні М: XL, котрий становить 1: 5, 2,84 мас. % ініціатору бензоїлпероксиду і 1,27 мл/г пороутворювача толуолу, змішують з водною фазою, що містить 3 мас. % що має велику молекулярну масу полівінілового спирту (Celvol 523) при температурі, що дорівнює 70° С і отримують суспензію, що має вміст твердих речовин, що дорівнює 10мас. %, яку для проведення полімеризації перемішують при швидкості, що дорівнює 250 об / хв, протягом 18 годин. Після охолодження отриманий полімер фільтрують з суміші і промивають теплою водою, метанолом і етилацетатом.

Дані по полімеризації і якості утворених кульок наведені в таблиці 9 Кожна комірка в таблиці, яка містить числові дані, включає номер прикладу (P1-16 і P18), середній за обсягом розмір кульок в мікрометрах, якщо вони утворилися, приблизний вміст в мас. % утворених дрібних частинок і приблизний зміст в мас. % утворених кластерів або агрегатів полімерного матеріалу.

Таблиця 9

		Мономер (М)					
		Некислотний полярність / гідрофільний характер збільшується зліва направо					Кислот- ний
		Стірол	ММА	ГЕМА	NVP	ДЕАЕМ	ММА (кислот-ний)
Зшиваючий реагент (XL) (полярність / гідрофільний характер збільшується зверху вниз)	DVB	P1: 108 мкм Дрібні частинки 2 % Агрегати: 1 %	P2: 100 мкм Дрібні частинки 2 %	P3: 60 мкм Дрібні частинки 1 %	P4: 80 мкм Дрібні частинки: 2 %	P5: Кульки не утворюються	P6: 70 мкм
	ТРАМ			P7: 76 мкм Дрібні частинки 2 %			
	ЕДМА	P8: 70 мкм Дрібні частинки 2 % Агрегати: 10 %	P9: 60 мкм Дрібні частинки 2 % Агрегати: 45 %		P10: 50 мкм Дрібні частинки 2 % Агрегати: 50 %	P11: Кульки не утворюються	P12: 68 мкм Дрібні частинки 3 %
	ДЕДМА (основний)	P13: 60 мкм Агрегати: 50 %	P14: 60 мкм Агре- гати: 70 %	P15: 55 мкм Дрібні частинки 3 %	P16: 50 мкм Агре-гати: 60 %		P18: 66 мкм Дрібні частинки 2 %

З даних таблиці 9 можна бачити, що кульки полімеру не утворюються, якщо використовують основний мономер, в цьому випадку ДЕАЕМ. Агрегація або утворення кластерів полімеру частинок відбувається в багатьох випадках разом з утворенням кульок. Добре сформовані кульки отримані при використанні нейтральних або кислотних мономерів.

Приклад 15

Характеристики кульок, отриманих з використанням різних мономерів

Характеристики НВП, отриманого в прикладі 14, при адсорбції нітрозосполук і селективність їх адсорбції в порівнянні з селективністю по відношенню до нікотину продемонстровані шляхом проведення досліджень екстракції за методикою, описаною в прикладі 11. Результати наведені в таблиці 10. НВП, містять погано сформовані кульки, не досліджують.

Таблиця 10

Приклад №	Екстраговано після стадій 1 і 2 (завантаження і промивка), мас. %				Екстраговано після стадії 1 (тільки завантаження), мас. %			
	NIC	NNN	NNK	NAT	NIC	NNN	NNK	NAT
P1	99	100	100	100	99	100	100	100
P2	99	100	100	100	99	100	100	100
P3	99	100	100	100	99	100	100	100
P4	99	100	100	100	99	100	100	100
P6	100	100	100	100	100	100	100	100
P7	42	86	100	97	53	92	100	97
P8	34	87	98	98	48	92	98	98
P9	15	69	92	94	28	83	96	96
P10	15	64	91	92	25	79	95	95
P12	67	15	95	95	71	73	95	97
P13	13	67	86	93	23	83	93	96
P14	11	48	71	86	18	70	85	93
P15	13	40	61	79	20	63	78	88
P16	7	44	67	82	15	66	81	90
P18	58	46	67	85	62	67	81	92

Ці результати додатково наведені в таблиці 11, яка представлена в тому ж форматі, що і таблиця 9. Для кожного експерименту в комірці наведені вміст в мас. % нікотину і вміст в мас. % СТНА, екстрагованого з досліджуваного розчину після стадії 2. В кожній комірці, розташований

- на одній горизонталі з відповідним мономером, у верхньому ряду вони зазначені зліва направо в порядку збільшення полярності або гідрофільної природи, і по вертикалі вказаний відповідний зшиваючий реагент, наведений в лівому стовпчику зверху вниз в порядку збільшення полярності або гідрофільної природи. Таблиця також включає значення для НВП, утвореного із ЕДМА і ГЕМА, ілюстровані в попередніх прикладах. НВП, мають найбільшу селективність по відношенню до СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину вказані в комірках з найширшими кордонами.

Таблиця 11

		Мономер (М)				
		Некислотний полярність / гідрофільний характер збільшується зліва направо				Кислотний
		Стірол	ММА	ГЕМА	NVP	ММА
Зшиваючий реагент (XL) (полярність / гідрофільний характер посилюється зверху вниз)	DVB	P1 % NIC:99 % СТНА: 100	P2: % NIC 99 % СТНА: 100	P3: % NIC 99 % СТНА: 100	P4: % NIC 99 % СТНА: 100	P6: % NIC 100 % СТНА: 100
	ТРИМ			P7: % NIC 42 % СТНА: 86-100		
	ЕДМА	P8: % NIC 34 % СТНА: 87-98	P9: % NIC 15 % СТНА: 69-94	% NIC:14-18 % СТНА 76-95	P10: % NIC 15 % СТНА: 64-92	P12: % NIC 67 % СТНА: 15-95
	ДЕДМА	P13: % NIC 13 % СТНА: 67-93	P14 % NIC 11 % СТНА: 48-86	P15: % NIC 13 % СТНА: 40-79	P16: % NIC 7 % СТНА: 44-79	P18: % NIC 58 % СТНА: 46-85

- Можна бачити, що використання кислотного мономера (ММА) несприятливо впливає на селективність НВП стосовно СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину. Аналогічним чином, використання абсолютно неполярного зшиваючого реагенту (DVB) призводить до полімеру, котрий має погану селективність по відношенню до СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину. Полімери, отримані з некислотного мономера і зшиваючого реагенту, який є щонайменше частково полярним, мають кращу селективність по відношенню до СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину.

- Також можна бачити, що селективність поліпшується при використанні мономерів і зшиваючих реагентів з протилежними полярності. Так, НВП, отриманий з гідрофобного мономера (стиролу) і гідрофільного зшиваючого реагенту (ДЕДМА), мають гарну селективність по відношенню до СТНА порівняно з селективністю по відношенню до нікотину. НВП, отримані з гідрофільного мономера (ММА, ГЕМА і NVP) та гідрофобного зшиваючого реагенту (ЕДМА) також мають гарну селективність.

Приклад 16

Додаткове дослідження характеристик

- Для визначення характеристик НВП в середовищі, яке краще відповідає процесу обробки тютюну, дослідження селективності по відношенню до СТНА проводять з використанням екстракту тютюну, рідини, отриманої шляхом взаємодії заявлених листків тютюну з водою, яка містить нікотин і СТНА разом з багатьма іншими сполуками, які потенційно можуть заважати адсорбції за допомогою НВП або маскувати адсорбцію за допомогою НВП.

- Дослідження проведені з використанням полімерів, описаних в таблиці 12.

Таблиця 12

Приклад №	Позначення	Полімер
R1	СТНА МВП	Молекулярно вдруковані полімер (МВП), отриманий співполімеризацією ЕДМА і ГЕМА за методикою прикладу 1, але проведеної в присутності сульфонамідного шаблону, який потім екстрагують з полімеру після проведення полімеризації.
R2	СТНА НВП	НВП отриманий співполімеризацією ЕДМА і ГЕМА без шаблону, але в іншому при таких же умовах, які використані в прикладі R1.
R3	DOE2-N1	НВП, отриманий з ЕДМА і ГЕМА, як в прикладі N1
R4	DOE2-N2	НВП, отриманий з ЕДМА і ГЕМА, як в прикладі N2
R5	DOE2-N5	НВП, отриманий з ЕДМА і ГЕМА, як в прикладі N5
R6	DOE2-N6	НВП, отриманий з ЕДМА і ГЕМА, як в прикладі N6
R7	DOE2-N11	НВП, отриманий з ЕДМА і ГЕМА, як в прикладі N11
R8	ММА:ЕДМА	НВП, отриманий з ЕДМА і ММА, як в прикладі Р9
R9	NVP:ЕДМА	НВП, отриманий з ЕДМА і NVP, як в прикладі Р10

- 5 Кожен з полімерів досліджують двічі з використанням 2-стадійної процедури, описаної в прикладі 11, за винятком того, що досліджувані розчини кожного зразка отримані шляхом додавання 5 мл екстракту тютюну, отриманого нагріванням 12 г тютюну з 240 мл води при 60° С протягом 30 хв, фільтрування та наступного охолодження.

Середні результати цих двох досліджень наведені нижче у таблиці 13.

Таблиця 13

№	Ступінь екстракції, % – стадія 1						Ступінь екстракції, % - стадія 2					
	Nic	NNN	NNK	NAT	NAB	Середнє значення СТНА	Nic	NNN	NNK	NAT	NAB	Середнє значення СТНА
R1	12	71	88	85	83	82	2	44	82	78	76	70
R2	10	70	88	87	84	82	0	40	79	79	76	69
R3	11	67	84	85	83	80	3	34	74	76	73	64
R4	8	67	84	87	84	80	1	32	73	77	74	64
R5	11	69	85	85	82	80	6	38	76	76	73	66
R6	10	72	88	88	85	83	5	39	79	80	76	68
R7	8	66	84	85	82	79	3	34	74	76	72	64
R8	12	75	90	88	85	85	5	48	84	82	79	73
R9	10	72	89	87	85	83	5	40	81	80	77	70
R10	4	71	83	88	85	82	0	41	73	81	78	68

- 10 Можна бачити, що НВП поведуться із зразками екстракту тютюну таким же чином, як з досліджуваним розчином, використаним в попередніх прикладах. Зазвичай ступінь екстракції нікотину усіма полімерами є низькою навіть після стадії 1, полімер на основі стиролу і ДЕДМА (R10) екстрагує найменшу кількість нікотину навіть після стадії 1. Полімер на основі ММА і ЕДМА (R8) екстрагує трохи більше СТНА, ніж інші. Селективність НВП, отриманого за допомогою суспензійної полімеризації, приблизно така ж і в деяких випадках навіть більше, ніж у молекулярно вдрукованого полімеру (R1).

- 15 Наведені вище приклади і креслення представлені в основному для ілюстрації даного винаходу і не призначені для накладання обмежень. Оскільки фахівці в даній галузі техніки можуть запропонувати модифікації розкритих варіантів здійснення, відповідні сутності і об'єкту даного винаходу, слід розуміти, що даний винахід включає все, що входить в обсяг прикладеної формули винаходу та її еквівалентів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Кульки, які селективні для видалення нітрозомісної сполуки із матеріалу, що містить таку сполуку та нікотин, вказані кульки виготовлені з адсорбуючого полімеру некіслого мономера

- і зшиваючого реагенту, що містять полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, друга з яких є гідрофобною, де
- мономер містить одну функціональну групу, яка здатна до полімеризації з ненасиченим фрагментом в одному подвійному вуглець-вуглецевому зв'язку,
- 5 зшиваючий реагент має декілька функціональних груп, які здатні до полімеризації з ненасиченим фрагментом в двох або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язках; причому вказані кульки є добре сформованими сферичними кульками, які мають середній діаметр 10-1000 мкм, не сформовані в кластери, і які містять <10 об. % дрібних частинок діаметром <10 мкм.
- 10 2. Кульки за п. 1, які селективні для видалення принаймні однієї зі сполук, перерахованих нижче, з матеріалу, що містить вказану принаймні одну сполуку і нікотин:
- 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон ("NNK");
- 4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)бутаналь ("NNA");
- N-нітрозонікотин ("NNN");
- 15 N-нітрозоанабазин ("NAB");
- N-нітрозоанатабін ("NAT");
- 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанол ("NNAL");
- 4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)-1-бутанол ("ізо-NNAL");
- 4-(метилнітрозаміно)-4-(3-піридил)бутанову кислоту ("ізо-NNAC").
- 20 3. Кульки за п. 1 або 2, які являють собою не підданий молекулярному вдруковуванню полімер.
4. Кульки за п. 1 або 2, які являють собою підданий молекулярному вдруковуванню полімер.
5. Кульки за будь-яким з пп. 1-4, які утворені в результаті суспензійної полімеризації.
6. Кульки за будь-яким з пп. 1-5, де полімер додатково містить залишки полівінілового спирту.
7. Кульки за будь-яким з пп. 1-6, де фрагменти зшиваючого реагенту в полімері знаходяться в
- 25 молярному надлишку відносно компонентів мономера.
8. Кульки за п. 7, де фрагменти зшиваючого реагенту та мономера відповідно присутні в полімері в молярному співвідношенні від 3:1 до 10:1.
9. Кульки за п. 8, де молярне співвідношення компонентів зшиваючого реагенту та мономера становить від 4:1 до 6:1.
- 30 10. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де некислотний мономер вибирають із 2-гідроксиметилметакрилату (ГЕМА), гліцеринмоноакрилату, гліцеринмонометакрилату, 2-(4-вінілфеніл)-1,3-пропандіолу, акриламід, метакриламід, N-метилакриламід та їх сумішей, та зшиваючий реагент є гідрофобним.
11. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де некислотний мономер являє собою
- 35 діетиламіноетилметакрилат (ДЕАЕМ) та зшиваючий реагент є гідрофобним.
12. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де некислотний мономер вибирають із 2-гідроксипропілметакрилату, 3-гідроксипропілметакрилату та їх сумішей та зшиваючий реагент є гідрофобним.
13. Кульки за пп. 10, 11 або 12, де зшиваючий реагент вибирають із
- 40 етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА), триметилпропантриметакрилату ("TPIM"), тетраметиленглікольдиметакрилату, N,N'-метиленбісакриламід, N,N'-етиленбісакриламід, N,N'-бутиленбісакриламід, N,N'-гексаметиленбісакриламід та їх сумішей.
14. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де некислотний мономер вибирають із стиролу, 2-вінілпіридину, 2-етилгексилметакрилату (ЕГА), бутилметилакрилату (БМА), метилметакрилату та їх сумішей та зшиваючий реагент є гідрофільним.
- 45 15. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де некислотний мономер вибирають із метилстиролу, етилстиролу, вінілтолуолу та їх сумішей та зшиваючий реагент є гідрофільним.
16. Кульки за п. 14 або 15, де зшиваючий реагент вибирають із ді(етиленгліколь)диметакрилату ("ДЕДМА"), пентаеритролтетраакрилату, три(етиленгліколь)диметакрилату,
- 50 тетра(етиленгліколь)диметакрилату, полі(етиленгліколь)диметакрилату та пентаеритролтриакрилату (ПЕТРА) та їх сумішей.
17. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де полімер являє собою співполімер 2-гідроксипропілметакрилату (ГЕМА) та гідрофобного зшиваючого реагенту.
18. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де полімер являє собою співполімер 2-
- 55 гідроксипропілметакрилату (ГЕМА) та етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА).
19. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де полімер являє собою співполімер 2- або 3-гідроксипропілметакрилату (ГЕМА) та гідрофобного зшиваючого реагенту.
20. Кульки за будь-яким з пп. 1-9, де полімер являє собою співполімер 2- або 3-гідроксипропілметакрилату та етиленглікольдиметакрилату (ЕДМА).

21. Кульки за будь-яким з пп. 1-20, де полімер є результатом полімеризації з використанням більше 1,75 мас. % ініціатора в перерахунку на масу мономерів.
22. Кульки за п. 21, де полімер є результатом полімеризації з використанням 1,75-10 мас. % ініціатора в перерахунку на масу мономерів.
- 5 23. Кульки за п. 21, де полімер є результатом полімеризації з використанням 2,5-5 мас. % ініціатора в перерахунку на масу мономерів.
24. Кульки за п. 20, де полімер є результатом полімеризації з використанням лауроїлпероксиду, бензоїлпероксиду, азобісізобутиронітрилу, 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилу) або 2,2'-азобіс(2-метилбутиронітрилу).
- 10 25. Кульки за будь-яким з пп. 1-24, які мають середній діаметр 10-100 мкм.
26. Кульки за будь-яким з пп. 1-25, які є пористими.
27. Кульки за п. 26, які мають об'єм пор 0,2-1,5 мл/г.
28. Кульки за п. 26, які мають об'єм пор 0,5-1,5 мл/г.
29. Кульки за будь-яким з пп. 26-28, які мають площу поверхні БЕТ 20-500 м²/г.
- 15 30. Кульки за будь-яким з пп. 26-29, які мають площу поверхні БЕТ 50-500 м²/г.
31. Кульки за будь-яким з пп. 26-30, які мають середній діаметр пор 30-300 Å.
32. Кульки за будь-яким з пп. 26-31, які мають середній діаметр пор 50-200 Å.
33. Спосіб одержання кульок за будь-яким з пп. 1-32, який включає:
суспензійну полімеризацію (а) мономерної фази, що містить пороутворювач, ініціатор,
20 некіслотний мономер та зшиваючий реагент, що має полярні функціональні групи, одна з яких є гідрофільною, а інша є гідрофобною, та (б) водної фази, що містить стеричний стабілізатор; та витягування із реакційної суміші добре сформованих сферичних кульок, які мають середній діаметр 10-1000 мкм, не сформованих в кластери, і які містять <10 об. % дрібних частинок діаметром <10 мкм.
- 25 34. Спосіб за п. 33, який проводять у присутності неполярного пороутворювача.
35. Спосіб за п. 34, де пороутворювач являє собою толуол.
36. Спосіб за пп. 33, 34 або 35, де суспензійну полімеризацію здійснюють в присутності структурного аналога СТНА (специфічних для тютюну нітрозамінів) з одержанням молекулярно вдрюкованого полімеру, зв'язаного із СТНА структурним аналогом, та видалення структурного
30 аналога СТНА з кульок.
37. Спосіб за будь-яким з пп. 33-36, де водна фаза містить будь-який із наступних компонентів:
а) полівініловий спирт в такій кількості, що залишки полівінілового спирту знаходяться в кульках,
б) співполімер поліетиленоксиду та поліпропіленоксиду та (с) гідроксіетилцелюлозу.
38. Спосіб за п. 37, де кількість полівінілового спирту становить 2,5-4,5 мас. % в перерахунку на
35 масу мономерів та кількість ініціатора становить 2,5-5 мас. % ініціатора в перерахунку на масу мономерів.
39. Тютюновий продукт, що містить тютюн та кульки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-32.
40. Курильний виріб, що містить кульки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-32.
41. Фільтр для тютюнового диму для курильного виробу, що містить кульки, як визначено в
40 будь-якому з пунктів 1-32.
42. Спосіб видалення нітрозовмісної сполуки з матеріалу, що містить нітрозовмісну сполуку і нікотин, причому вказаний спосіб включає контактування матеріалу з кульками відповідно до будь-якого з пунктів 1-32.
43. Спосіб за п. 42, в якому матеріал містить тютюн або його похідне.
- 45 44. Спосіб за п. 42, в якому:
тютюн обробляють екстрагуючою рідиною з отриманням екстракту;
екстракт обробляють полімером; і
матеріал, що залишився в екстракті, повторно об'єднують з тютюновим матеріалом.
45. Спосіб за п. 42, де в якому полімер промивають після обробки екстракту і нікотин витягують
50 з промивних розчинів.
46. Спосіб за п. 43, в якому нікотин з промивних розчинів повторно об'єднують з обробленою рідиною.
47. Спосіб за п. 42, який включає:
отримання листового тютюну;
55 обробку листя кульками для зменшення вмісту СТНА в листі;
виготовлення з них призначеного для споживання тютюнового продукту.
48. Спосіб за п. 42, який є частиною аналізу, виявлення, кількісного визначення, відділення, екстракції, хроматографії, приготування зразка, хімічних сенсорів або твердофазної екстракції.
49. Спосіб за п. 42, який здійснюють на біологічній рідині.

50. Спосіб за п. 42, де тютюновий продукт одержують термічним розкладанням матеріалу, що містить тютюн, заміник тютюну або їх суміш.

51. Спосіб за п. 42, де тютюновий продукт одержують нагріванням матеріалу до температури, меншої за температуру його горіння.

5 52. Спосіб за п. 42, де тютюновий продукт одержують спалюваннями матеріалу.

53. Набір, що включає кульки за будь-яким з пп. 1-32, та додатково включає один або декілька з наступних компонентів:

(a) колонку для твердофазної екстракції ("ТФЕ"), хроматографії або іншої методики фільтрування;

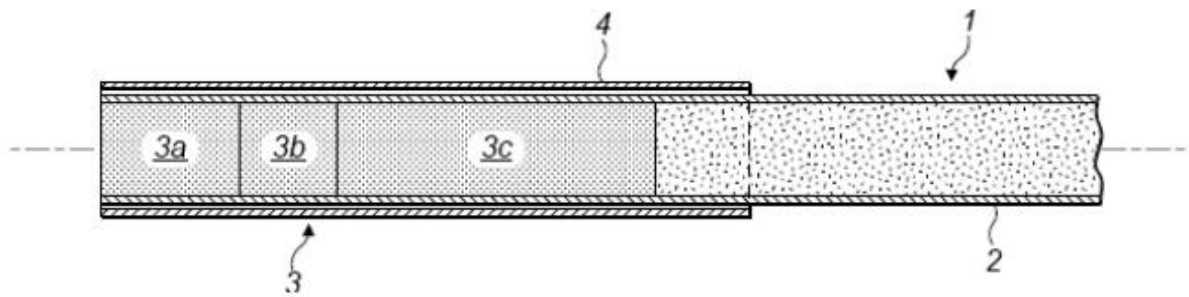
10 (b) деяку кількість будь-яких із зазначених вище кульок, розділені на окремі порції, придатні для завантаження в колонку для фільтрування;

(c) колонку для ТФЕ, хроматографії або іншого фільтрування, заповнену деякою кількістю будь-яких із зазначених вище кульок;

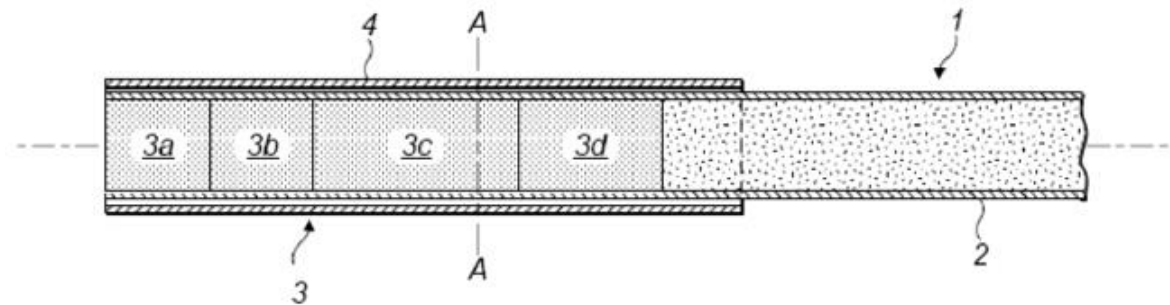
(d) реагенти для кондиціонування колонки;

15 (e) реагенти для елюювання колонки і регенерації кульок; і

(f) один або більшу кількість наступних об'єктів: шпатель, мірний циліндр, стакан або інший засіб для операцій з інгредієнтами.



Фіг. 1



Фіг. 2

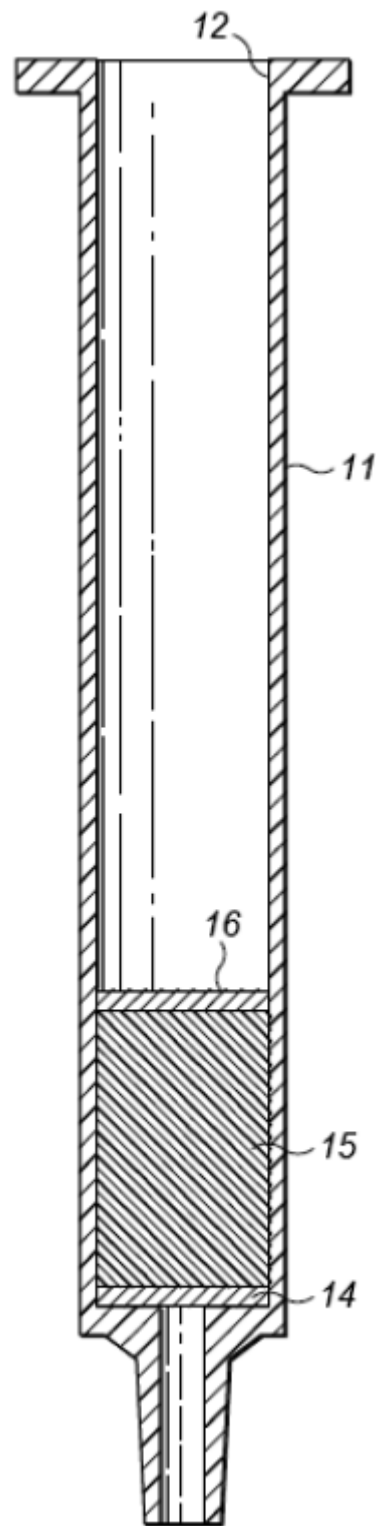
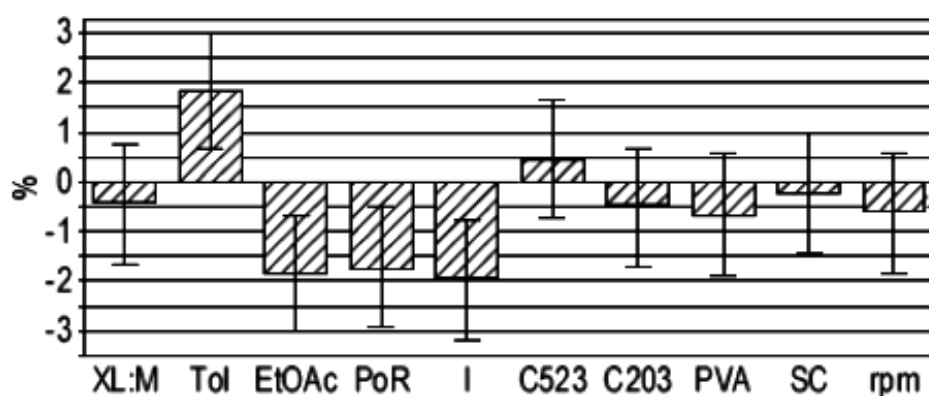


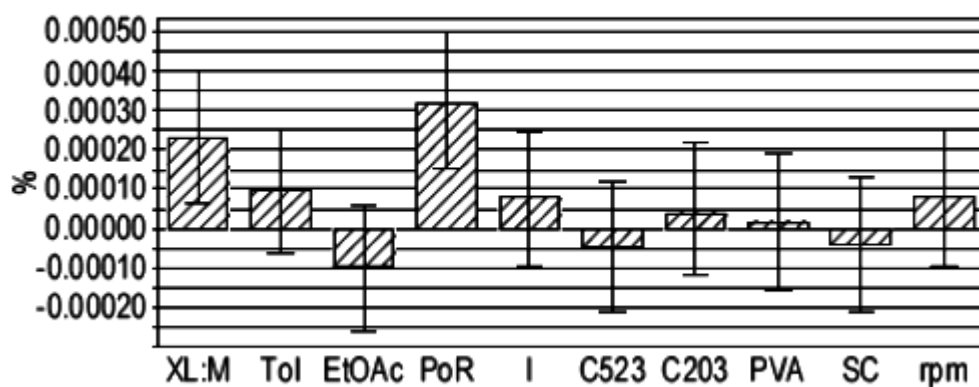
Fig. 3

Кількість нікотину, що залишився в розчині - стадія 1



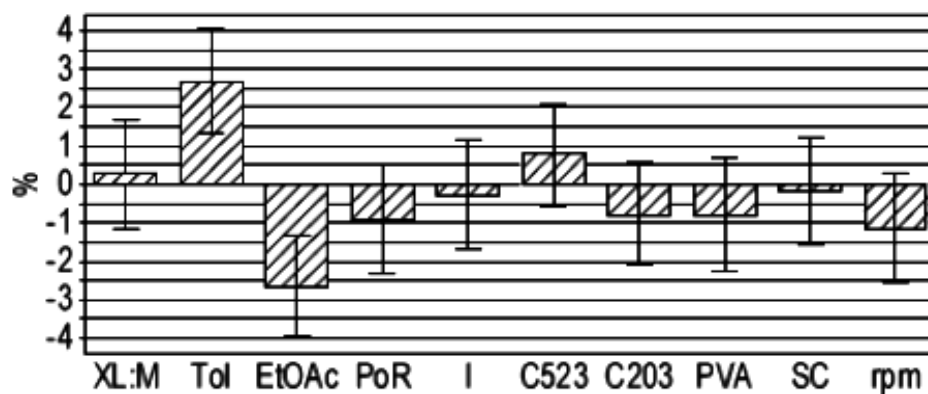
Фіг. 4а

Кількість NNN^{2-} , що залишився в розчині - стадія 1



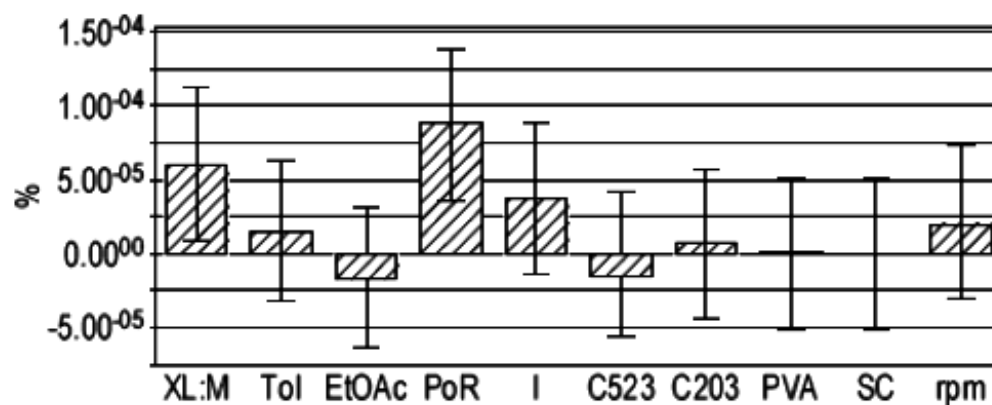
Фіг. 4б

Кількість нікотину, що залишився в розчині - стадія 2



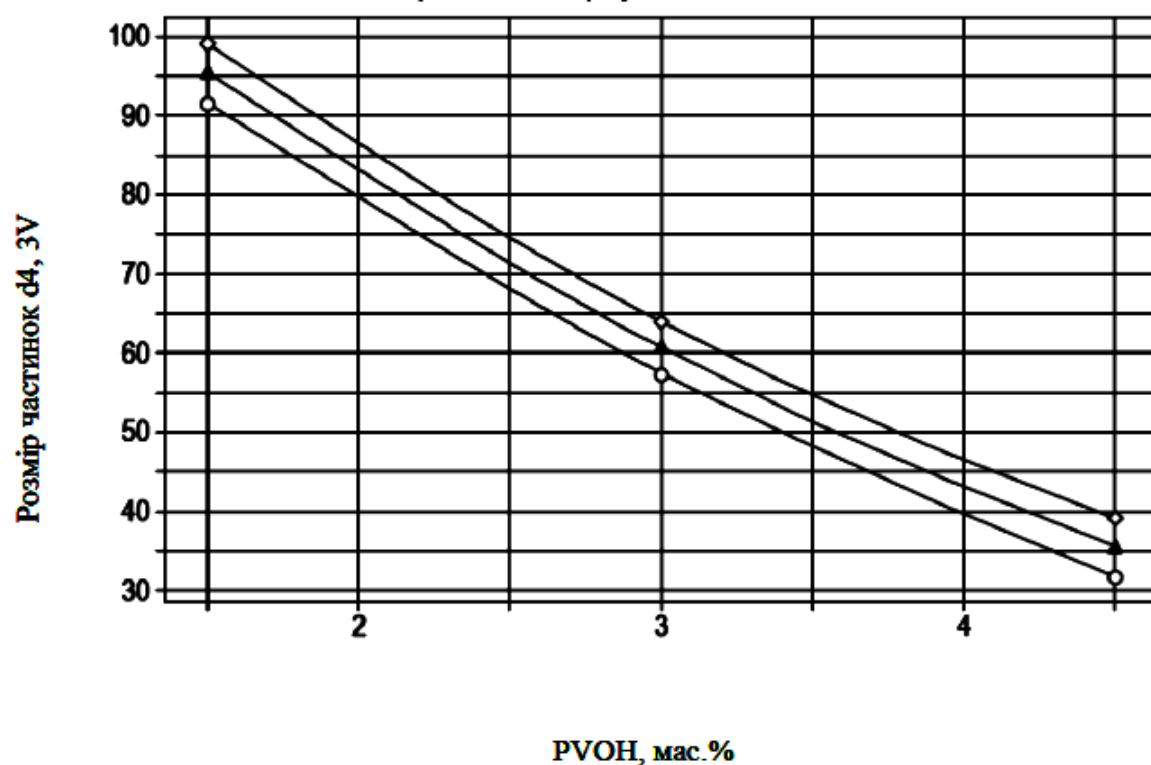
Фіг. 4в

Кількість NNN^{2-} , що залишився в розчині - стадія 2



Фіг. 4г

Зміна розміру частинок полімеру при зміні концентрації PVOH



Фіг. 5

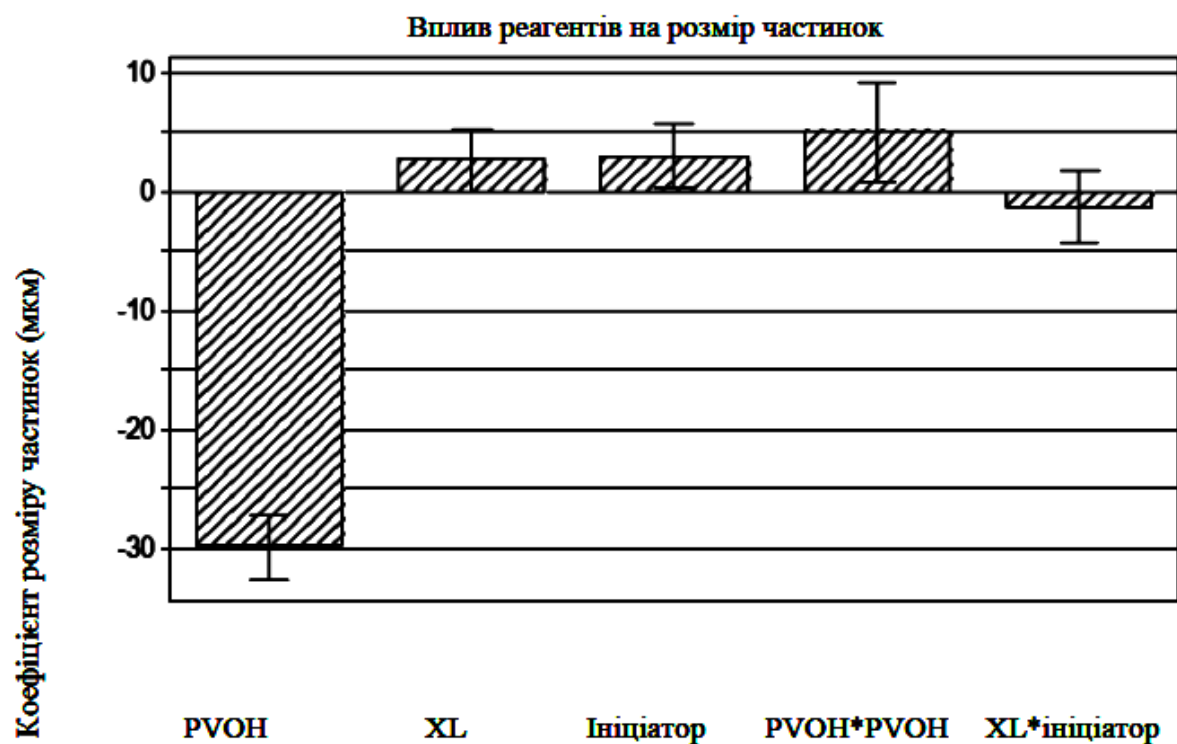


Fig. 6

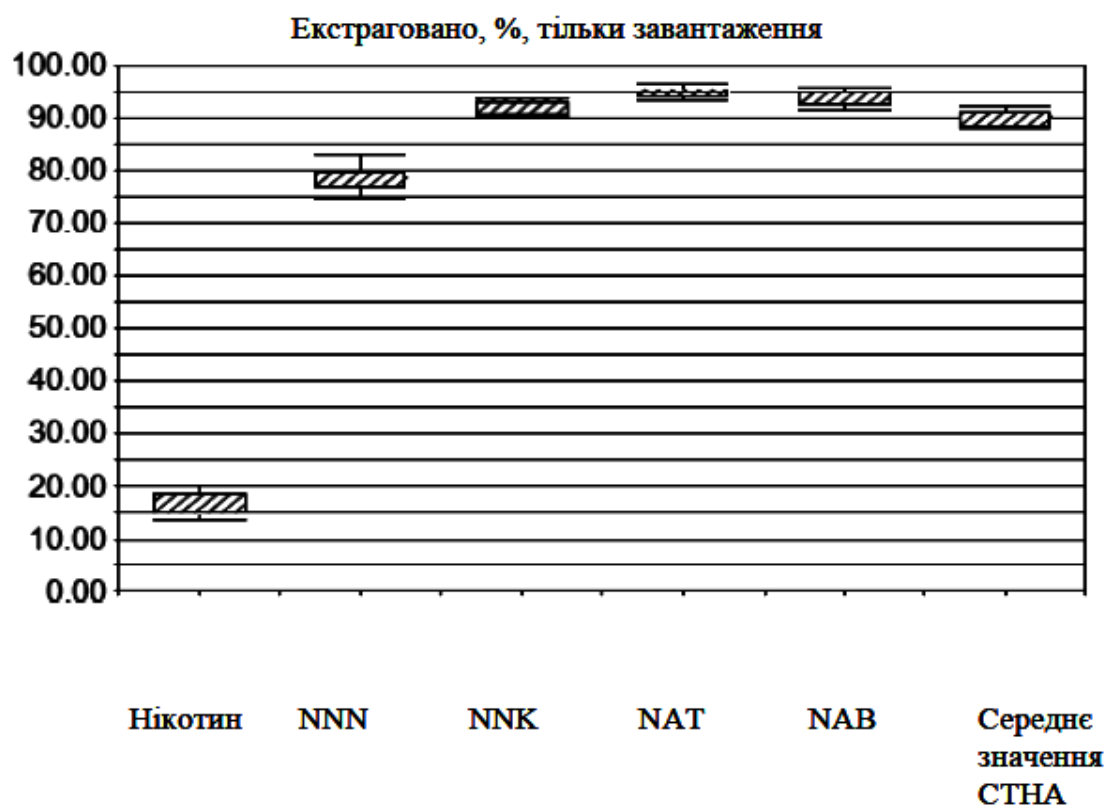
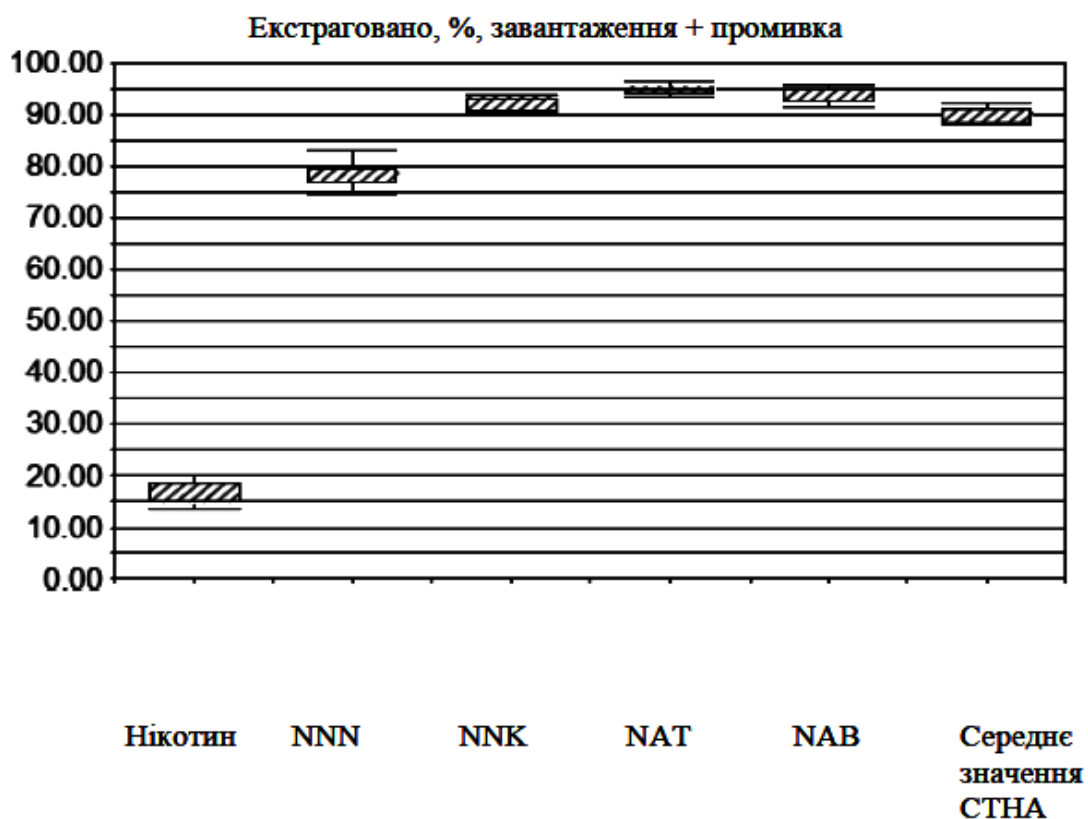
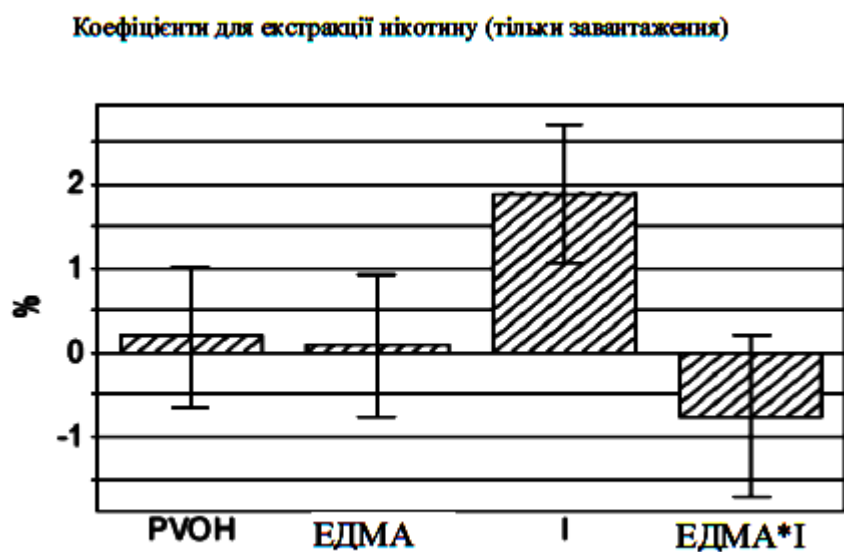


Fig. 7a

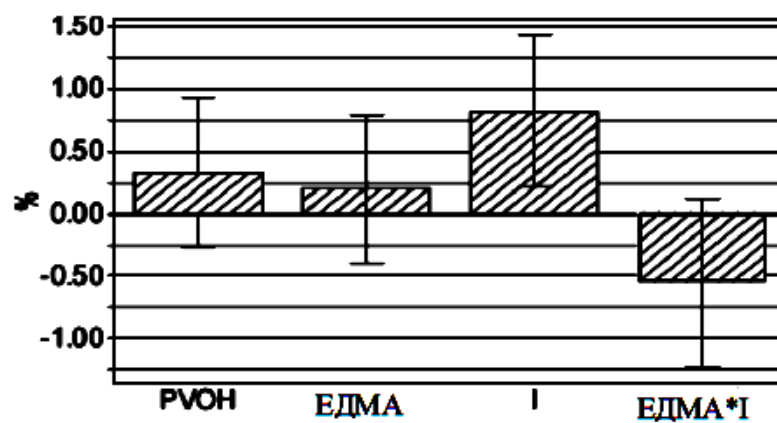


Фіг. 7б



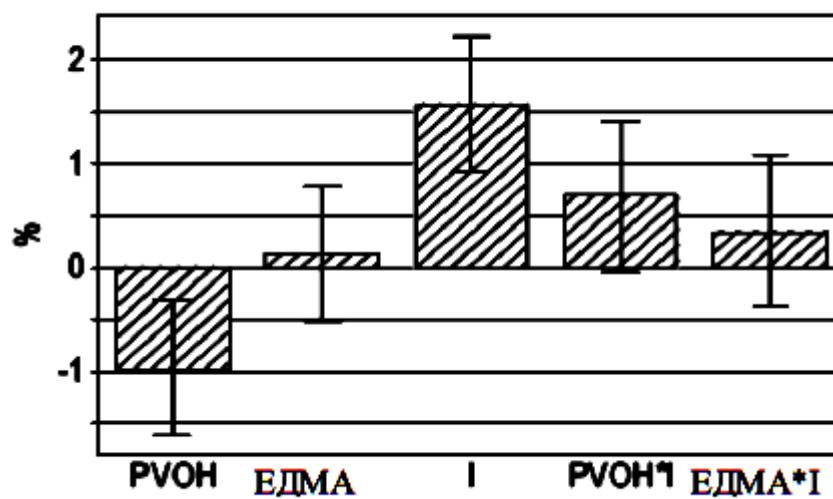
Фіг. 8а

Коефіцієнти для середнього ступеня екстракції СТНА (тільки завантаження)



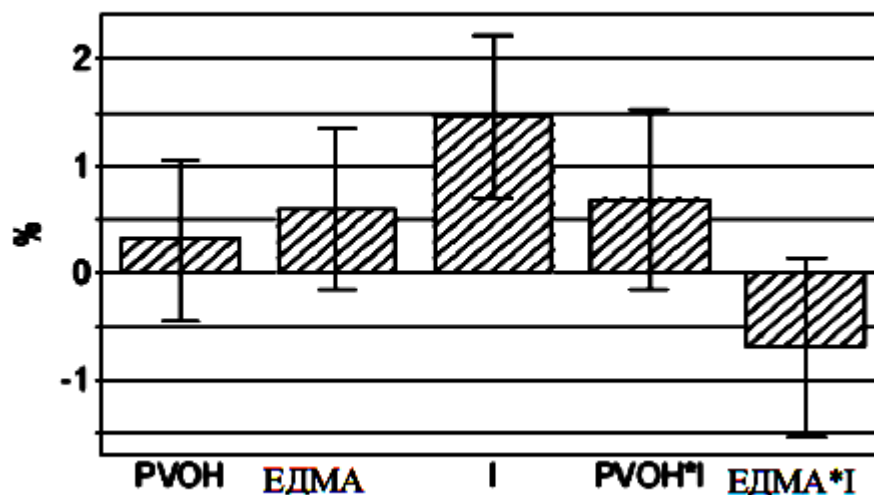
Фіг. 8б

Коефіцієнти для екстракції нікотину (завантаження + промивка)



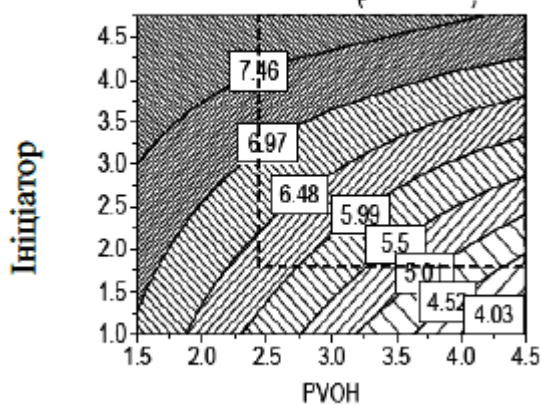
Фіг. 8в

Коефіцієнти для середнього ступеня екстракції СТНА (завантаження + промивка)



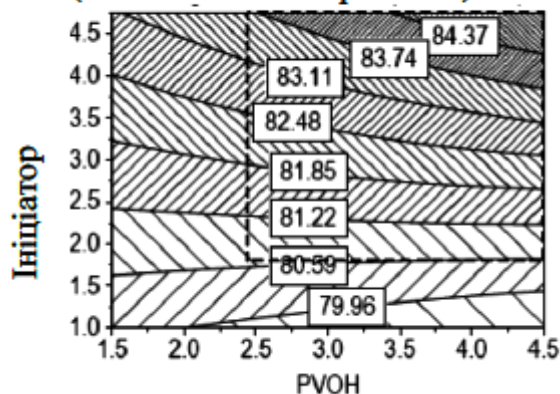
Фіг. 8г

Екстракція нікотину
(завантаження + промивка)



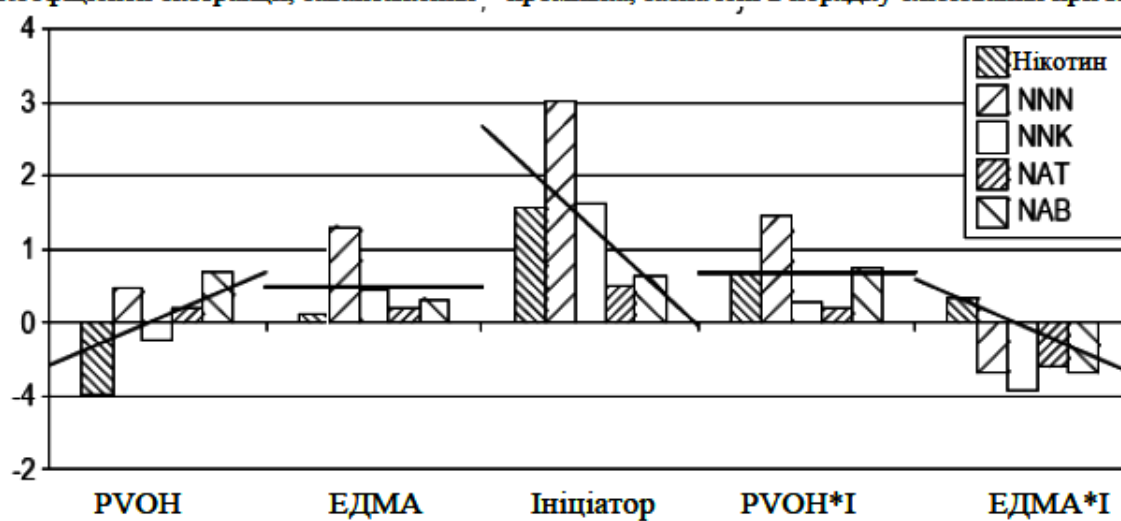
Фіг. 9а

Середня екстракція СТНА
(завантаження + промивка)



Фіг. 9б

Коефіцієнти екстракції, завантаження + промивка, зазначені в порядку елюювання при HPLC



Фіг. 10

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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