



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20406 (13) A

(51)6 A 61 B 10/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДМОВСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769 XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДНЬОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

1

2

1

(21) 97030987

(22) 06.03.97

(24) 15.07.97

(46) 27.02.98. Бюл. № 1

(47) 15.07.97

(72) Зайцева Ольга Василівна, Жуков Віктор Іванович

(73) Харківський державний медичний університет

(57) Способ предварительного определения токсичности простых полиэфиров по их физико-химическим свойствам, включающим растворимость в воде и принадлежность к гомологическому ряду с последующим выявлением величины корреляционной связи этих свойств с основными показателями токсичности, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что дополнительно определяют массовую долю окиси пропилена, массовую долю окиси этилена, температуру вспышки, вязкость, кис-

лотность и функциональность, а величину корреляционной связи между характеристиками и значением среднесмертельной дозы определяют с помощью уравнения:

$$\ln(s \text{ DL}_{50}) = K_0 + K_1(M_{\text{оп}} - M_{\text{оз}}) + K_2 T_{\text{в}} + K_3 \nu + K_4 A + K_5 \varphi$$

где S – растворимость в воде;

DL₅₀ – среднесмертельная доза;M_{оп} – массовая доля окиси пропилена;M_{оз} – массовая доля окиси этилена;T_в – температура вспышки;

ν – вязкость;

A – кислотность;

φ – функциональность;

K – коэффициенты,

и если эта величина равна или больше известной среднесмертельной дозы (DL₅₀) для данной группы веществ, оценивают данный простой полиэфир как токсичный.

Изобретение относится к области промышленной и коммунальной токсикологии и может быть использовано для предварительной оценки токсичности новых синтезируемых высокомолекулярных органических соединений в общей системе санитарно-гигиенических исследований.

Предварительная оценка токсичности новых синтезируемых высокомолекулярных соединений должна помочь в прогнозировании и определении токсичности по сокращенной программе исследований в целях

обоснования мер профилактики и рекомендаций ориентировочных гигиенических нормативов, а также выявление экспрессионными методами избирательной токсичности

Известно, что, имея дело с каким-либо новым вредным веществом, можно, зная некоторые химические и физико-химические свойства, с большой степенью вероятности не только предвидеть характер и силу его токсического действия, но даже прогнозировать ориентировочную величину предельно допустимых концентраций [Экспрессион-

(19) UA (11) 20406 (13) A

ные методы определения токсичности и опасности химических веществ. Л., Медицина, 1978, 181 с], т.е. существуют достаточно тесные корреляционные связи между токсической активностью и свойствами этих веществ или биологической активностью [Количественная токсикология (избранные главы). Л., 1973].

Так, например, известно, что тесная корреляционная зависимость установлена при сопоставлении показателя преломления вещества, его температуры кипения, плотности, молярной рефракции, константы Ван-дер-Ваальса и основными показателями токсичности этого вещества: $DL - 50$; $ET - 50$ [Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ, с. 79].

Известно также, что на токсичность вещества влияет насыщенность соединений, пространственное расположение замещающих радикалов в молекуле. Существенное влияние на токсичность вещества, особенно неорганических, оказывают валентность и атомная масса элемента [Там же, с. 93-97]. Поэтому естественно важным в процессе предварительной токсикологической оценки нового химического вещества является его химическая структура, которая позволяет определить возможный характер или тип токсического действия данного ряда или класса соединений.

Известно изучение взаимосвязи токсических свойств вещества с его структурой и квантовохимическими характеристиками. При этом учитывались: энергия связей и разрыва, порядок связи, индекс свободной валентности [Шамовский И.Я. Исследование особенностей конформаций и электронных структур ряда лекарственных гликозидов в связи с их биологической активностью: Автореф. дисс. канд. хим. наук, М., НИИ по БИХС, 1984].

Было установлено, что с показателями токсичности из известных физико-химических показателей тесную связь имеют следующие: молекулярная масса, плотность, показатель преломления, температура плавления, критическая плотность и поверхностное натяжение.

В настоящее время токсичность химических соединений предварительно оценивают в два этапа: вначале выбирают основные химические показатели этого вещества, а затем выбирают из них наиболее информативные для данного класса веществ и находят метод их статистической обработки. Причем для веществ с многоэтапным механизмом действия биологическую активность и ее связь с физико-химическими характери-

стиками рассматривают для каждого этапа [Голубев А.А. Количественная токсикология. Л., Медицина, 1973; Баренбейм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. М., Наука, 1986].

Так, например, при прогнозировании токсичности по физико-химическим свойствам учитывали химический класс соединения, растворимость в воде, летучесть органических соединений и принадлежность к гомологическому ряду [Заугольников С.Д., Коганов М.М., Лойт О.А., Ставчинский И.И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. Л., Медицина, 1978, с. 184 с., с. 28-29] с последующим выявлением величины корреляционной связи этих свойств с основными показателями токсичности.

Указанный метод определения токсичности химических веществ является наиболее близким по технической сущности и выбран нами в качестве прототипа.

В основу изобретения положена задача предварительного определения токсичности простых полиэфиров.

Задача, положенная в основу изобретения решается тем, что в известном способе предлагаемого определения токсичности новых химических веществ по их физико-химическим свойствам, включающим растворимость в воде и принадлежность к гомологическому ряду с последующим выявлением величины корреляционной связи этих свойств с основными показателями токсичности, согласно изобретения, дополнительно определяют массовую долю окиси пропилена, массовую долю окиси этилена, температуру вспышки, вязкость, кислотность и функциональность, а величину корреляционной связи между характеристиками и значением среднесмертельной дозы определяют с помощью уравнения

$$\ln(S \cdot DL_{50}) = K_0 + K_1(M_{оп} - M_{оэ}) + K_2 T_v + K_3 \nu + K_4 A + K_5 \varphi,$$

где S — растворимость в воде;

DL_{50} — среднесмертельная доза;

$M_{оп}$ — массовая доля окиси пропилена;

$M_{оэ}$ — массовая доля окиси этилена;

T_v — температура вспышки;

ν — вязкость;

A — кислотность;

φ — функциональность;

K — коэффициент,

и если эта величина равна или больше известной среднесмертельной дозы (DL_{50}) для данной группы вещества, оценивают данный простой полиэфир как токсичный.

Возрастающий объем производства простых полиэфиров (ПП) делает актуаль-

ным ускорение оценки токсикологической опасности новых синтезируемых веществ этой группы. Установление связи между структурой вещества и его биологическим эффектом позволяет предвидеть характер и интенсивность их повреждающего действия.

В заявляемом способе выявлялись связи между биологической активностью простых полиэфиров и их физико-химическими параметрами с последующим выявлением корреляционных различий структурных показателей между собой.

Способ осуществляют следующим образом.

Определяют физические и химические характеристики простого полиэфира: растворимость, массовую долю окиси пропилена, массовую долю окиси этилена, температуру вспышки, вязкость, кислотность и функциональность.

Устанавливают значение среднесмертельной дозы для данной группы веществ (гомологического ряда).

Величину корреляционной связи между выявленными значениями физико-химических свойств анализируемого вещества и величиной среднесмертельной дозы известной для вещества данного гомологического ряда определяют с помощью регрессионного анализа.

Заявляемая совокупность физико-химических свойств простого полиэфира и метод выявления корреляционной связи между ней и одним из основных показателей токсичности были установлены экспериментально.

Для этого в качестве объектов исследования были взяты 22 простых полиэфира, состоящие из одинаковых фрагментов ($\text{CH}_2\text{-CH-O}$), ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$) и ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$). Различия в количестве фрагментов и структуре молекулы приводят к различиям в физико-химических параметрах. Те же различия приводят и к тому, что каждое вещество имеет свое значение среднесмертельной дозы [DL_{50}].

Исходные данные имели вид прямоугольной таблицы, каждая строка которой соответствовала определенному химическому веществу (22 строки), каждый столбец — параметру (13 столбцов). Для каждого вещества было измерено значение среднесмертельной дозы (DL_{50}). При такой формулировке задача представляет собой типичную регрессионную задачу, в которой 13 параметров рассматриваются как предикторы, а токсичность — как отклик. При таком количестве предикторных переменных, как известно [Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Ис-

следование зависимостей. М., Финансы и статистика, 1985, 488 с.], для того, чтобы получить содержательный результат, необходимо тем или иным способом выделить "существенные" переменные. Нами был использован пакет программ ВМДР (ВМДР — 79: Biomedical Computer Pr. — Pseries, 1979, Edition), позволивший реализовать алгоритм полного перебора всех сочетаний параметров. При этом случайные сочетания параметров могут привести к совершенно бессмысленной с токсикологической и биохимической точек зрения, и в то же время может быть отброшена модель, имеющая ясный биохимический смысл. Метод, который предложен в нашей работе, основан на диалоге специалиста-токсиколога с ЭВМ и соединяет таким образом преимущества ЭВМ в скорости обработки числовой информации со знаниями и опытом специалиста, выбирающего наилучший вариант совокупности переменных (физико-химических параметров).

Величина корреляционной связи токсичности с физико-химическими параметрами исследуемых веществ (13 параметров) решалась методом регрессии на главные компоненты (Дрейнер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. М., Финансы и статистика, 1986, т. 1, 366 с., т. 2, 351 с; Арнс Х., Летер Ю. Многомерный дисперсионный анализ. Пер. с нем. М., Финансы и статистика, 1985).

Пользуясь этим методом, можно во много раз сократить число исходных взаимосвязанных признаков X_i (рассматриваемые физико-химические параметры), заменяя их некоторыми фиктивными независимыми друг от друга признаками (назовем их факторами) F_j . Факторы представляли собой линейные комбинации параметров. Число факторов должно быть меньше числа параметров. При этом, однако, пропорционально возрастает число уравнений, входящих в систему, и появляются дополнительные условия о дисперсиях F_j . Факторы F_j могут быть найдены как собственные векторы корреляционной матрицы наблюдений (Браверман Э.М., Мучник Т.Б. Структурные методы обработки эмпирических данных. М., Наука, 1983, 464 с.). Обычно введение фиктивных признаков прекращается, когда необъясненная доля дисперсии исходных признаков составляет 5-10% от ее общей величины. Так как ошибка при измерении физико-химических параметров в среднем составляет 10%, то мы ограничились таким числом факторов, которые объясняют 80% дисперсии.

Предложенный метод обработки нами был реализован в виде интерактивной системы на ЭВМ СМ-2М. Вначале строилась

корреляционная матрица для всех наблюдений и находились собственные векторы до тех пор, пока доля дисперсии, объясняемая факторами, не превысит 80%. Затем по очереди исключался каждый из 13 параметров и для оставшихся 12 повторялась процедура нахождения главных компонент. Для дальнейшего оставался тот из 13 наборов по 12 параметров, который объяснял наибольшую долю дисперсии и из этого набора исключалось по одному параметру так же, как и выше и т.д.

В нашем случае этот процесс был оставлен при исключении всего одного параметра — растворимости. В результате перебора большого числа различных вариантов регрессионных моделей было найдено, что наилучшие результаты как с точки зрения статистической, так и токсикологической значимости получились, если растворимость простых полиэфиров в воде не включать в анализ выделения факторов, а использовать как множитель при DL_{50} . Это обусловлено тем, что для растворимости найдена логарифмическая, а не линейная зависимость, как для всех других показателей. Оставшиеся 12 параметров описываются 6 факторами (главными компонентами), при этом доля дисперсии, объясняемая факторами, составила 88%. Коэффициенты линейных комбинаций, выражающих факторы как функции параметров, вычислялись и вносились в таблицу. Растворимость в воде, по-видимому, играет особую роль в процессах выделения, существенно и то, что она определяется межмолекулярными силами, в отличие от остальных параметров (кроме вязкости), обусловленных молекулярной структурой.

Далее задача сводилась к построению регрессионной модели зависимости токсичности от одного из факторов или линейной комбинации двух факторов путем вращения факторов. Последнее использовалось по той причине, что наиболее тривиальный подход — линейная четырехмерная модель фактически не дает никакой информации, т.к. не позволяет выделить ведущие параметры для определения токсичности.

Каждый объект исследования представлял собой точку в пятимерном пространстве (4 фактора плюс DL_{50}), т.е. вся совокупность наблюдений представляла собой облако точек в этом пятимерном пространстве. Система обработки позволяла выводить на экран дисплея проекцию облака точек на плоскость, по оси ординат которой откладывалась произвольная монотонная функция порогового значения (d) дозы (при котором вероятность гибели составляет 0,5), а по оси абсцисс — значения выбранного фактора.

Затем эту плоскость можно было поворачивать на произвольный угол α вокруг оси d (вращение факторов) так, что по оси абсцисс откладывалась величина $F = F_i \cos \alpha + F_j \sin \alpha$, где F_i и F_j — значения i -го и j -го факторов ($i \neq j$). Просмотр этих проекций на экране позволял в принципе представить себе некоторые характерные черты расположения точек в пятимерном пространстве. Полученные факторы использовались затем в качестве предикторов и, соответственно, вычислялись корреляции каждого фактора с откликом.

Применяемое нами вращение факторов существенно повышало "разрешающую способность" метода главных компонент и позволяло увидеть регрессионную зависимость отклика от фактора и в том случае, когда она является нелинейной, подобрать модель и начальное приближение.

В результате приведенного анализа было обнаружено, что величина $\ln(S \cdot DL_{50})$, где S — растворимость, связана линейной регрессионной зависимостью с величиной $F = F_3 \cos \alpha + F_4 \sin \alpha$, где F_3 и F_4 — значения 3-й и 4-й главных компонент, $\alpha = 130^\circ$. Линейный регрессионный анализ и обратное преобразование от фактора к параметрам приводит к следующей формуле

$$\ln(S \cdot DL_{50}) = K_0 + K_1(M_{оп} - M_{ос}) + K_2 T_v + K_3 \nu + K_4 A - K_5 \varphi,$$

где $M_{оп}$ — массовая доля окиси пропилена;

$M_{ос}$ — массовая доля окиси этилена;

T_v — температура вспышки;

ν — вязкость;

A — кислотность;

φ — функциональность.

Значения коэффициентов получены следующие: $K_0 = -7,32$; $K_1 = 0,13$; $K_2 = -0,025$; $K_3 = -3,2 \cdot 10^{-5}$; $K_4 = 13,94$; $K_5 = 0,015$.

Два вещества не вписываются в полученную формулу — это лапроксиды. Исключение этих веществ естественно, т.к. они содержат эпоксидную группу, обладающую более высоким токсическим эффектом, т.е. для них основной механизм токсического воздействия иной по сравнению с оставшейся группой веществ. После исключения лапроксидов предлагаемая нами модель объясняет 86% дисперсии.

Полученная формула позволяет предсказывать значение среднесмертельной дозы DL_{50} для веществ, аналогичных рассмотренным. Кроме того, результаты работы позволяют сформулировать целый ряд предложений относительно основного механизма биологического действия, общего для всей данной группы веществ.

Заявляемый способ иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1. № 503 (лапрол - 503);
М.м = 500; Уд.в. = 1,04 г/см³; S = 100%;
DL₅₀ = 21,3 г/кг; M_{оп} = 81,5; M_{ос} = 0; T_в = 202°C; ν = 300 мПа с; A = 0,5; φ = 3

$\ln(100 \cdot 21,3) = \ln(213) = 2,3 \cdot 2,328 = 5,354$
 $\ln(S \cdot DL_{50}) = -7,32 + 0,13 \cdot 81,5 - 0,025 \cdot 202$
 $- 3,2 \cdot 10^{-5} \cdot 300 + 13,94 \cdot 0,5 + 0,045 = -7,32$
 $10,595 - 5,05 - 0,0096 + 6,97 + 0,045 = 5,23$

Пример 2. № 4003 - 2 - 20; М.м = 4000;
Уд.в. = 1,028 г/см³; S = 5%; DL₅₀ = 3,8 г/кг; M_{оп} = 97,9; M_{ос} = 12; T_в = 200°C; ν = 670 мПа с; A = 0,3; φ = 2,8;

$\ln(5 \cdot 3,8) = \ln 19 = 2,3 - 1,278 = 2,921$
 $\ln(S \cdot DL_{50}) = -7,32 + 0,13 \cdot 97,9 - 0,025 \cdot 200$
 $- 3,2 \cdot 10^{-5} \cdot 670 + 13,94 \cdot 0,3 + 0,015 \cdot 2,8 = -7,32$
 $+ 11,167 - 5 - 0,0214 + 4,182 + 0,042 = 3,049$

Пример 3. № 805 - "0"; М.м = 800; Уд.в. = 1,06 г/см³; S = 100%; DL₅₀ = 13,7 г/кг; M_{оп} = 97; M_{ос} = 0; T_в = 194°C; ν = 2500 мПа с; A = 0,5; φ = 5.

$\ln(100 \cdot 13,7) = \ln 1370 = 2,3 - 3,136 = 7,213$
 $\ln(S \cdot DL_{50}) = -7,32 + 0,13 \cdot 97 - 0,025 \cdot 194$
 $- 3,2 \cdot 10^{-5} \cdot 2500 + 13,94 \cdot 0,5 + 0,015 \cdot 5 = -7,32$
 $+ 12,61 - 4,85 - 0,08 + 6,97 + 0,075 = 7,405$

Пример 4. № 703 S = 0,2%; DL₅₀ = 8,7 г/кг; M_{оп} = 78,5; M_{ос} = 0; T_в = 208°C; ν = 200 мПа с; A = 0,2; φ = 3

$\ln(0,2 \cdot 8,7) = \ln(1,74) = 2,3 - 0,24 = 0,552$

$\ln(S \cdot DL_{50}) = -7,32 + 0,13 \cdot 78,5 - 0,025 \cdot 208$
 $- 3,2 \cdot 10^{-5} \cdot 200 + 13,94 \cdot 0,2 + 0,015 \cdot 3 = -7,32$
 $+ 10,205 - 5,2 - 0,0064 + 2,788 + 0,045 = 0,5116$

Совершенно аналогично можно организовывать анализ данных в случае хронического воздействия. Мерой токсичности в этом случае служит максимально недействующая доза (МНД). Постановка задачи остается прежней, только в качестве отклика мы будем иметь экспериментально измеренные значения МНД. Для данной группы веществ (22 простых полиэфира) оказалось, что МНД = 10⁻³ DL₅₀ в пределах точности эксперимента, за исключением лапроксидов, для которых МНД = 10⁻⁴ DL₅₀. Т.е., регрессионная зависимость МНД исследованных простых полиэфиров от их физико-химических параметров будет описываться моделью, аналогичной выше указанной, с измененным значением K₀, которое будет для МНД в 10³ раз меньше.

Таким образом, на примере ряда простых полиэфиров установлена возможность прогнозирования параметров острой и хронической токсичности веществ по физико-химическим показателям, являющимся отражением межмолекулярных энергетических взаимодействий (молекулярной структуры).

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор М.Лукач

Замовлення 4383

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

