



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0037982

(51)⁷ A61M 1/36; B01J 20/281; B01J 20/28; (13) B
A61K 35/14; A61P 11/00

(21) 1-2019-06116

(22) 06/06/2018

(86) PCT/JP2018/021655 06/06/2018

(87) WO 2018/225764 13/12/2018

(30) 2017-111404 06/06/2017 JP

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/08/2020 389

(73) Toray Industries, Inc. (JP)

1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038666, Japan

(72) TOMITA, Naotoshi (JP); SHIMADA, Kaoru (JP); TAKAHASHI, Hiroshi (JP).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) VẬT LIỆU DÙNG ĐỂ LOẠI BỎ PHỨC CHẤT BẠCH CẦU ĐÃ HOẠT HÓA-TIỂU CẦU ĐÃ HOẠT HÓA VÀ CỘT TINH CHẾ MÁU BAO GỒM VẬT LIỆU NÀY

(57)

Mục đích của sáng chế là đề xuất vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa với hiệu quả cao. Sáng chế đề xuất vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, vật liệu là chất mang không tan trong nước mà bề mặt của chất mang có gắn (các) hợp chất có nhóm chức mang điện, trong đó tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt nằm trong khoảng từ 4 đến 7.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các yếu tố thể dịch như các cytokin viêm liên quan mật thiết đến căn bệnh học của bệnh viêm như luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn, và đã có nỗ lực điều trị bệnh viêm bằng cách làm bất hoạt các yếu tố thể dịch này bằng cách sử dụng các thuốc trọng lượng phân tử thấp, thuốc sinh học như kháng thể, hoặc dạng tương tự. Tuy nhiên, các yếu tố thể dịch này không tác dụng lên vị trí viêm theo cách riêng của nó, mà các yếu tố thể dịch tác dụng hiệp đồng khiến cho bệnh viêm phát triển và tiến triển. Do đó, mối quan tâm gần đây tập trung vào liệu pháp tuần hoàn ngoài cơ thể bằng cách sử dụng vật liệu mà có thể loại bỏ không những các yếu tố thể dịch mà còn chính các tế bào, như các bạch cầu hoặc tiểu cầu đã hoạt hóa, các tế bào này là nguồn yếu tố thể dịch từ cơ thể sống.

Trong những năm gần đây, về tác nhân mới gây ra bệnh viêm, phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa đang gây được sự chú ý. Đã có thông báo rằng phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa có hoạt tính hóa ứng động đối với các mô biểu hiện phản ứng viêm và giải phóng các chất gây độc mô nhiều hơn so với bạch cầu đã hoạt hóa riêng lẻ, và rằng tương tác giữa tiểu cầu đã hoạt

hóa và bạch cầu đã hoạt hóa tăng cường giải phóng các chất gây độc mô bởi bạch cầu đã hoạt hóa (Tài liệu phi sáng chế 1).

Về vật liệu có ái lực với các cytokin viêm, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ chất mang dùng để loại bỏ, mà trong đó nhóm chức bao gồm liên kết ure và nhóm amino được cố định vào bề mặt của chất mang không tan trong nước. Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ chất mang đa chức dùng để loại bỏ, mà trong đó dạng chất mang là các xơ có giới hạn đường kính xơ nhất định hoặc dạng tương tự, cho phép chất mang loại bỏ các bạch cầu đã hoạt hóa ngoài các cytokin viêm ra khỏi máu.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ màng tinh chế máu dạng xơ rỗng mà có thể loại bỏ các bạch cầu đã hoạt hóa và tiểu cầu đã hoạt hóa.

Về dạng vật liệu của chất nền, mà thường được sử dụng ngoài xơ, hạt nhỏ (hạt) là đã biết. Tài liệu sáng chế 4 và 5 bộc lộ vật liệu dùng để loại bỏ các bạch cầu hạt, các bạch cầu đã hoạt hóa và tiểu cầu đã hoạt hóa ra khỏi máu bằng cách tạo cấu trúc lõi-lỗm trong vùng xác định trên bề mặt của hạt. Trong khi đó, tài liệu sáng chế 6 bộc lộ vật liệu để sản xuất các cytokin từ bạch cầu bằng cách cố định hợp chất trên bề mặt của hạt có cấu trúc lõi-lỗm. Ngoài ra, vật liệu dùng để loại bỏ các cytokin và các bạch cầu bằng cách cố định polysacarit trên bề mặt của hạt (Tài liệu sáng chế 7) hoặc bằng cách cố định polyvinylpyrrolidon hoặc dạng tương tự trên bề mặt của hạt có lỗ (Tài liệu sáng chế 8), được bộc lộ.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP H10-147518 A

Tài liệu sáng chế 2: JP 2006-312804 A

Tài liệu sáng chế 3: JP 2011-000145 A

Tài liệu sáng chế 4: JP H05-168706 A

Tài liệu sáng chế 5: JP 2009-254695 A

Tài liệu sáng chế 6: JP 2003-201251 A

Tài liệu sáng chế 7: JP 2014-507517 A

Tài liệu sáng chế 8: WO12/033522 A1

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: J. Clin. Invest., 116, 3211-9

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tuy nhiên, mặc dù chất mang dùng để loại bỏ được mô tả trong Tài liệu sáng chế 1 cố định các nhóm chức trên bề mặt của chất mang không tan trong nước để loại bỏ các cytokin viêm, không có lưu ý nào về mối liên quan giữa chất mang dùng để loại bỏ và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, chỉ là các kỹ thuật để loại bỏ phức chất. Cytokin viêm có kích thước cỡ nanomet là protein được tiết ra từ tế bào, và các đặc tính vật lý và hoạt tính sinh học của nó khác với phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa có kích thước cỡ micromet và là phức chất tế bào. Do đó, cho đến nay, mối liên quan giữa các cytokin viêm và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa chưa được coi là đích cần loại bỏ.

Mặc dù chất mang dùng để loại bỏ được mô tả trong Tài liệu sáng chế 2 mô tả đặc tính vật lý (điện thế zeta) của bề mặt chất mang để loại bỏ chất đích cần loại bỏ, như các cytokin và các bạch cầu, một cách hữu hiệu, không có lưu ý nào về mối liên quan giữa chất mang dùng để loại bỏ và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, chỉ là các kỹ thuật để loại bỏ phức chất. Do loại protein được biểu hiện trên bề mặt tế bào, kích thước tế bào, và hoạt tính sinh học là khác nhau giữa

bạch cầu và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, xét thấy rằng các cơ chế là không giống nhau giữa trường hợp loại bỏ bạch cầu và trường hợp loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa.

Mặc dù màng tinh chế máu dạng xơ rỗng được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 mô tả độ nhám trung bình theo đường trung tâm và độ nhám trung bình mười điểm của bề mặt tiếp xúc máu của xơ rỗng để loại bỏ các bạch cầu đã hoạt hóa và/hoặc tiểu cầu, không có lưu ý nào về mối liên quan giữa màng tinh chế máu dạng xơ rỗng và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, chỉ là các kỹ thuật để loại bỏ phức chất. Do loại protein được biểu hiện trên bề mặt tế bào, kích thước tế bào, và hoạt tính sinh học là khác nhau giữa các bạch cầu đã hoạt hóa hoặc tiểu cầu và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, xét thấy rằng các cơ chế là không giống nhau giữa trường hợp loại bỏ các bạch cầu đã hoạt hóa hoặc tiểu cầu và trường hợp loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa.

Mặc dù các vật liệu được mô tả trong Tài liệu sáng chế 4 và 5 có thể loại bỏ các bạch cầu hạt, các bạch cầu đã hoạt hóa, và tiểu cầu đã hoạt hóa ra khỏi máu bằng cách mô tả độ nhám trung bình theo đường trung tâm của bề mặt vật liệu và có cấu trúc lồi-lõm trong vùng xác định, không có lưu ý nào về mối liên quan giữa vật liệu trên đây và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, chỉ là các kỹ thuật để loại bỏ phức chất. Ngoài ra, do loại protein được biểu hiện trên bề mặt tế bào, kích thước tế bào, và hoạt tính sinh học là khác nhau giữa các bạch cầu hạt và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, xét thấy rằng các cơ chế là không giống nhau giữa trường hợp loại bỏ các bạch cầu hạt và trường hợp loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa. Tài liệu sáng chế 4 và 5 hoàn toàn không đề cập đến điện tích của bề mặt vật liệu và tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt vật liệu.

Vật liệu được mô tả trong Tài liệu sáng chế 6 tạo ra hoạt tính *in vivo* của các cytokin bằng cách cố định hệ sợi nấm, thành phần của hệ sợi nấm, peptit, axit

nucleic, protein, thành phần đường, lipid hoặc dạng tương tự trên bề mặt của vật liệu không tan trong nước. Các chất cố định này không dùng để loại bỏ các cytokin mà để sản xuất chúng, và không có lưu ý nào về mối liên quan giữa vật liệu trên đây và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, chỉ là các kỹ thuật để loại bỏ phức chất.

Các sáng chế được mô tả trong Tài liệu sáng chế 7 và 8 đề cập đến vật liệu (đặc biệt là hạt) dùng để loại bỏ các cytokin và các bạch cầu, nhưng không mô tả về dạng của bề mặt vật liệu, và không có lưu ý nào về mối liên quan giữa vật liệu trên đây và phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, chỉ là các kỹ thuật để loại bỏ phức chất.

Do đó, rất cần có vật liệu mà có thể loại bỏ các phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, mà có thể loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa với hiệu quả cao.

Nhờ nỗ lực nghiên cứu nhằm giải quyết các vấn đề được mô tả trên đây, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa có thể được loại bỏ với hiệu quả cao bằng cách sử dụng chất mang không tan trong nước mà bề mặt của chất mang có gắn (các) hợp chất có nhóm chức mang điện và bằng cách đặt tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt đến giới hạn xác định.

Tức là, sáng chế đề xuất đối tượng từ (1) đến (9) sau:

(1) Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, vật liệu này là chất mang không tan trong nước mà bề mặt của chất mang này có gắn (các) hợp chất có nhóm chức mang điện, trong đó tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt nằm trong khoảng từ 4 đến 7.

(2) Vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục (1), trong đó độ nhám trung bình theo đường trung tâm của bề mặt nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μm .

(3) Vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục (1) hoặc (2), trong đó giá trị tuyệt đối của lượng điện tích của (các) nhóm chức nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 mmol /g trọng lượng khô của chất mang không tan trong nước.

(4) Vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3), trong đó nhóm chức mang điện là nhóm amino.

(5) Vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó chất mang không tan trong nước ở dạng xơ, và xơ có đường kính xơ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 μm .

(6) Vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), trong đó chất mang không tan trong nước bao gồm một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm gồm polystyren, polysulfon, và polyetesulfon.

(7) Vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6), trong đó vật liệu này hấp phụ và loại bỏ bạch cầu đã hoạt hóa, IL-6, IL-8, hoặc HMGB-1.

(8) Cột tinh chế máu, cột bao gồm vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (7).

(9) Cột tinh chế máu để điều trị bệnh hô hấp, cột bao gồm vật liệu dùng để loại bỏ, theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (7).

Hiệu quả của sáng chế

Vật liệu dùng để loại bỏ theo sáng chế có thể loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa với hiệu quả cao, và có thể tạo ra tác dụng điều trị đối với bệnh hô hấp bằng cách sử dụng vật liệu dùng cho cột tuần hoàn ngoài cơ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình vẽ giải thích cách xác định tỷ lệ chiều dài mở rộng.

Fig. 2 là hình vẽ giải thích cách xác định độ nhám trung bình theo đường trung tâm.

Fig. 3 là hình vẽ giải thích cách xác định góc lệch căn quân phương.

Fig. 4 là hình vẽ giải thích cách phân tích độ nhám theo đường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Cần hiểu rằng thông qua phần mô tả này, trừ khi có quy định khác, biểu hiện ở dạng số ít bao gồm khái niệm số nhiều của nó. Do đó, cần hiểu rằng, trừ khi có quy định khác, mạo từ ở dạng số ít (ví dụ, trong tiếng Anh, "a", "an", "the" v.v.) bao gồm khái niệm số nhiều của nó.

Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa theo sáng chế được đặc trưng bởi chất mang không tan trong nước mà bề mặt của chất mang có gắn (các) hợp chất có nhóm chức mang điện, trong đó tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt đã nêu nằm trong khoảng từ 4 đến 7.

"Vật liệu dùng để loại bỏ" có nghĩa là vật liệu mà có thể loại bỏ các vật cần loại bỏ. Dạng vật liệu không được giới hạn cụ thể, và các ví dụ về chúng bao gồm dạng màng, hạt, và xơ. Xét thấy việc sử dụng trong xử lý nhờ tuần hoàn ngoài cơ thể, dạng xơ, cụ thể là dạng xơ hải-đảo được ưu tiên ở chỗ nó có diện tích bề mặt riêng cao và tính biến dạng đàn hồi cho khả dụng vượt trội. Cũng xét thấy tính đồng nhất của gói vật liệu dùng để loại bỏ và đường dẫn dòng chất lỏng khi được sử dụng, dạng vải dệt, vải không dệt hoặc các vải dệt kim được ưu tiên trong số các dạng xơ. Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa có thể là vật liệu bao gồm, ít nhất một phần, chất mang không tan trong nước, và vật liệu có thể là chất mang không tan trong nước riêng lẻ hoặc có thể là chất

mang mà trong đó vật liệu gia cố thích hợp được cố định hoặc được trộn với chất mang không tan trong nước. Công đoạn cố định hoặc trộn có thể được thực hiện trước hoặc sau khi vật liệu được xử lý thành dạng. Các ví dụ về phương pháp loại bỏ bao gồm phương pháp mà trong đó vật cần loại bỏ được loại bỏ bằng cách hấp phụ hoặc lọc.

Trong các trường hợp mà chất mang không tan trong nước ở dạng xơ, xơ tốt hơn là có đường kính xơ không nhỏ hơn 1 μm , nhằm đảm bảo đường dẫn dòng chảy mà trong đó tế bào máu có thể đi qua, tốt hơn là không nhỏ hơn 3 μm , tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 5 μm , tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 10 μm , tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 15 μm . Nhằm đảm bảo diện tích bề mặt riêng cho việc hấp phụ, xơ tốt hơn là có đường kính xơ 100 μm hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 50 μm hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 30 μm hoặc nhỏ hơn. Tức là, đường kính xơ tốt hơn là 1 đến 100 μm , tốt hơn là 3 đến 100 μm , tốt hơn nữa là 5 đến 100 μm , tốt hơn nữa là 10 đến 100 μm , tốt hơn nữa là 15 đến 100 μm , tốt hơn nữa là 15 đến 50 μm , tốt hơn nữa là 15 đến 30 μm . Giới hạn dưới được ưu tiên bất kỳ có thể được kết hợp với giới hạn trên được ưu tiên bất kỳ.

"Đường kính xơ" chỉ giá trị trung bình thu được bằng cách lấy ngẫu nhiên 10 mẫu thử nhỏ của các xơ tạo vải dệt, vải không dệt hoặc các vải dệt kim mà chất mang không tan trong nước được cấu thành từ đó, chụp ảnh của mỗi mẫu bằng cách sử dụng kính hiển vi điện tử quét, và đo đường kính của xơ tại 10 điểm / ảnh (tổng cộng 100 điểm). Độ phóng đại quan sát tại thời điểm này được đặt là độ phóng đại mà trong đó đường kính xơ được hiển thị nằm trong khoảng từ 30 đến 80% độ dài của cạnh dài của ảnh. Trong các trường hợp mà xơ ở dạng tơ phức là bó gồm nhiều xơ, đường kính của sợi đơn cấu thành tơ phức được sử dụng làm đường kính xơ.

"Chất mang không tan trong nước" có nghĩa là chất mang không hòa tan trong nước. Không tan trong nước trong bản mô tả này có nghĩa là thay đổi trọng lượng khô của chất mang không tan trong nước giữa trước và sau khi chất mang

được đặt trong nước là 1% trọng lượng hoặc nhỏ hơn. Thay đổi trọng lượng khô là tỷ lệ trọng lượng khô của các thành phần rắn còn lại so với trọng lượng khô của chất mang không tan trong nước trước khi ngâm trong nước, mà trọng lượng khô của các thành phần rắn còn lại được thu bằng cách ngâm chất mang không tan trong nước, trong một giờ, trong nước 37°C mà lượng của nó lớn hơn chín lần so với trọng lượng khô của chất mang không tan trong nước, tiếp theo rút chất mang ra bằng cách sử dụng nhíp hoặc dụng cụ tương tự, và sấy khô trong chân không nước chứa trong chất mang không tan trong nước ở 50°C hoặc nhỏ hơn đến khối lượng không đổi. Chất mang không tan trong nước có nguy cơ gia tăng lượng nước giải hấp từ chất mang khi được sử dụng thực tế, điều này không được ưu tiên trên quan điểm độ an toàn.

Các ví dụ về vật liệu dùng cho chất mang không tan trong nước bao gồm vật liệu polyme có, trong cấu trúc lặp, nhóm chức phản ứng với cation cacbon, như nhóm aryl hoặc nhóm hydroxyl, ví dụ, các polyme tổng hợp, như poly(hợp chất vinyl thơm), polyeste, polysulfon, polyetesulfon, polystyren, hoặc rượu polyvinyllic; hoặc các polyme có trong tự nhiên, như xenluloza, collagen, chitin, chitosan, hoặc dextran. Các polyme này có thể được sử dụng dưới dạng homopolyme (polyme đồng nhất) hoặc copolyme, hoặc có thể được trộn hoặc hợp kim hóa để sử dụng. Cụ thể đối với tinh chế máu, vật liệu tốt hơn là bao gồm một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm gồm poly(hợp chất vinyl thơm), polyetylen terephtalat, polybutylen terephtalat, polystyren, polysulfon, và polyetesulfon, là các vật liệu polyme không có nhóm hydroxyl, tốt hơn là một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm gồm polystyren, polysulfon, và polyetesulfon. Trong số đó, vật liệu bao gồm polystyren được đặc biệt ưu tiên do nó có số lượng lớn vòng thơm / trọng lượng đơn vị, và các nhóm chức hoặc các nhóm chức phản ứng được đưa vào dễ dàng thông qua phản ứng Friedel-Crafts hoặc dạng tương tự. Cụ thể, trong trường hợp của xơ hải-đảo (sea-island fiber), các thành phần hải tiếp xúc với các vật cần loại bỏ tốt hơn là bao gồm polystyren. Các vật liệu polyme được sử dụng cho các

chất mang không tan trong nước này có thể mua được dễ dàng hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp đã biết.

"(Các) hợp chất có (các) nhóm chức mang điện" có nghĩa là (các) hợp chất có (các) nhóm chức có (các) điện tích dương hoặc (các) điện tích âm và không được giới hạn cụ thể miễn là (các) hợp chất có thể tương tác với phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa. Các ví dụ về cấu trúc hóa học của nó bao gồm hợp chất có nhóm amino là nhóm chức có điện tích dương (nhóm chức cation), hoặc hợp chất có nhóm sulfonic hoặc nhóm carboxyl là nhóm chức có điện tích âm (nhóm chức anion). Về nhóm chức mang điện, nhóm amino là được ưu tiên, và về (các) hợp chất có (các) nhóm chức mang điện, (các) hợp chất bao gồm (các) nhóm amino là được ưu tiên. Nhóm chức có thể được sử dụng bằng cách kết hợp các nhóm chức giống hoặc khác nhau. (Các) hợp chất có (các) nhóm chức mang điện có thể còn bao gồm (các) nhóm chức không mang điện miễn là nó bao gồm (các) nhóm chức mang điện trên đây. Ví dụ, hợp chất mà trong đó nhóm alkyl như methyl hoặc ethyl, hoặc nhóm aryl như nhóm phenyl, nhóm phenyl được thế bằng alkyl (ví dụ, para(*p*)-methylphenyl, meta(*m*)-methylphenyl, ortho(*o*)-methylphenyl, para(*p*)-ethylphenyl, meta(*m*)-ethylphenyl, hoặc ortho(*o*)-ethylphenyl), hoặc nhóm phenyl được thế bằng nguyên tử halogen (ví dụ, para(*p*)-flophenyl, meta(*m*)-flophenyl, ortho(*o*)-flophenyl, para(*p*)-clophenyl, meta(*m*)-clophenyl, hoặc ortho(*o*)-clophenyl) được liên kết với hợp chất có nhóm chức mang điện (ví dụ, tetraetylenpentamin mà para(*p*)-clophenyl được liên kết), được bao gồm trong hợp chất có (các) nhóm chức mang điện. Trong trường hợp này, nhóm chức không mang điện và hợp chất có (các) nhóm chức mang điện có thể được liên kết trực tiếp, hoặc có thể được liên kết thông qua phần tử đệm (phần tử đệm tham gia vào liên kết như vậy còn được gọi là phần tử đệm 1). Các ví dụ về phần tử đệm 1 bao gồm liên kết ure, liên kết amit, và liên kết uretan.

Xét thấy rằng về giá trị tuyệt đối của lượng điện tích của nhóm chức mang

điện, nếu nó quá thấp, tương tác thỏa đáng với các chất cần loại bỏ không thể thu được, trong khi nếu nó quá cao, độ tự do của cấu hình của nhóm chức giảm và tương tác thỏa đáng với các chất cần loại bỏ không thể thu được. Do đó, giá trị tuyệt đối tốt hơn là 0,3 đến 3,0 mmol / 1 g trọng lượng khô của chất mang không tan trong nước, tốt hơn là 0,4 đến 2,9 mmol, tốt hơn nữa là 0,5 đến 2,7 mmol. Giới hạn dưới được ưu tiên bất kỳ có thể được kết hợp với giới hạn trên được ưu tiên bất kỳ.

Các ví dụ về "nhóm amino" bao gồm các nhóm amino được tạo ra từ các amin bậc một, như metylamin, etylamin, propylamin, butylamin, pentylamin, hexylamin, heptylamin, octylamin, hoặc dodexylamin; các nhóm amino được tạo ra từ các amin bậc hai, như metylhexylamin, diphenylmetylamin, dimetylamin; các nhóm amino được tạo ra từ amin có mạch alkyl không no, như alylamin; các nhóm amino được tạo ra từ các amin bậc ba, như trimetylamin, trietylamin, dimetyletylamin, phenyldimetylamin, dimetylhexylamin; các nhóm amino được tạo ra từ amin có vòng thơm, như 1-(3-aminopropyl)imidazol, pyridin-2-amin, 3-sulfoanilin; hoặc các nhóm amino được tạo ra từ các hợp chất mà trong đó hai hoặc nhiều nhóm amino được liên kết với các mạch alkyl, các hợp chất thơm, các hợp chất dị vòng, các hợp chất đồng vòng hoặc dạng tương tự (sau đây, "polyamin"), như tris(2-aminoetyl)amin, etylendiamin, dietylentriamin, trietylentetramin, tetraetylenpentamin, dipropylentriamin, polyetylenimin, *N*-metyl-2,2'-diaminodietylamin, *N*-axetyl-etylendiamin, 1,2-bis(2-aminoetoxyetan). Nhóm amino tốt hơn là các nhóm amino được tạo ra từ polyamin, cụ thể, tốt hơn là các nhóm amino được tạo ra từ etylendiamin, dietylentriamin, trietylentetramin, hoặc tetraetylenpentamin, tốt hơn là, các nhóm amino được tạo ra từ tetraetylenpentamin. Ngoài ra, nhóm amino tốt hơn là các nhóm amino được tạo ra từ các amin bậc một hoặc các amin bậc hai.

Hợp chất bao gồm nhóm sulfonic có thể là hợp chất bất kỳ miễn là nó có ít

nhất một nhóm sulfonic, và các ví dụ về nhóm sulfonic bao gồm nhóm axit sulfonic được tạo ra từ các axit sulfonic béo, như axit sulfonic, axit metansulfonic; nhóm axit sulfonic được tạo ra từ các axit sulfonic thơm, như axit benzensulfonic, *p*- axit phenolsulfonic, axit 4-metylbenzensulfonic; hoặc, nhóm axit sulfonic được tạo ra từ axit halosulfonic, như axit flosulfonic, và axit closulfonic.

Hợp chất bao gồm nhóm carboxyl có thể là hợp chất bất kỳ miễn là nó có ít nhất một nhóm carboxyl, và các ví dụ về nhóm carboxyl bao gồm nhóm carboxyl được tạo ra từ nhóm carboxyl béo, như axit axetic, và axit propionic; hoặc nhóm carboxyl được tạo ra từ các nhóm carboxyl thơm, như benzenhóm carboxyl.

Chất mang không tan trong nước và hợp chất có (các) nhóm chức mang điện có thể được liên kết trực tiếp, hoặc có thể được liên kết thông qua phân tử đệm được tạo ra từ các nhóm chức phản ứng giữa chất mang không tan trong nước và hợp chất có (các) nhóm chức mang điện (phần tử đệm tham gia vào liên kết như vậy còn được gọi là phân tử đệm 2). Phần tử đệm 2 có thể là phân tử đệm bất kỳ có liên kết hóa học trung hòa về điện, như liên kết ure, liên kết amit, liên kết ete, liên kết este, hoặc liên kết uretan, và tốt hơn là phân tử đệm có liên kết amit hoặc liên kết ure.

Các ví dụ về nhóm chức phản ứng nhờ liên kết giữa chất mang không tan trong nước và hợp chất có (các) nhóm chức mang điện bao gồm các nhóm halogen được hoạt hóa, như các nhóm halometyl, các nhóm haloaxetyl, các nhóm haloaxetamitmetyl, hoặc các nhóm alkyl halogenua; các nhóm epoxit, các nhóm carboxyl, các nhóm axit isoxyanic, các nhóm axit thio-isoxyanic, hoặc các nhóm anhydrit axit. Để có tính phản ứng chính xác, nhóm chức phản ứng tốt hơn là nhóm halogen được hoạt hóa, tốt hơn là nhóm haloaxetamitmetyl. Các ví dụ cụ thể về vật liệu polyme mà nhóm chức phản ứng được đưa vào bao gồm polystyren bổ sung có nhóm cloaxetamitmetyl; và polysulfon bổ sung có nhóm cloaxetamitmetyl.

Nhóm chức phản ứng có thể được liên kết với chất mang không tan trong nước bằng cách phản ứng với chất mang không tan trong nước và thuốc thử thích hợp vượt trội. Ví dụ, trong các trường hợp mà chất mang không tan trong nước là polystyren và nhóm chức phản ứng là nhóm cloaxetamitmetyl, polystyren và *N*-metylol- α -cloaxetamit có thể được phản ứng để thu được polystyren mà nhóm cloaxetamitmetyl được liên kết. Đối với polystyren mà nhóm cloaxetamitmetyl được liên kết, ví dụ, tetraetylenpentamin có nhóm amino được phản ứng, nhờ đó thu được polystyren mà tetraetylenpentamin được liên kết thông qua nhóm axetamitmetyl. Trong trường hợp này, nhóm axetamitmetyl tương ứng với phần tử đệm 2, và tetraetylenpentamin tương ứng với hợp chất có (các) nhóm chức mang điện. Các vật liệu của chất mang không tan trong nước, phần tử đệm (phần tử đệm 1 và phần tử đệm 2), và hợp chất có (các) nhóm chức mang điện có thể tùy ý được kết hợp. Các ví dụ của chất mang không tan trong nước mà bề mặt của chất mang có gắn (các) hợp chất có nhóm chức mang điện bao gồm polystyren mà hợp chất bao gồm các nhóm amino được tạo ra từ etylendiamin, dietylentiain, trietylentetramin, hoặc tetraetylenpentamin được liên kết thông qua nhóm axetamitmetyl; polysulfon mà hợp chất bao gồm các nhóm amino được tạo ra từ etylendiamin, dietylentiain, trietylentetramin, hoặc tetraetylenpentamin được liên kết thông qua nhóm axetamitmetyl; và polyetesulfon mà hợp chất bao gồm các nhóm amino được tạo ra từ etylendiamin, dietylentiain, trietylentetramin, hoặc tetraetylenpentamin được liên kết thông qua nhóm axetamitmetyl. Các nguyên liệu và thuốc thử được sử dụng để sản xuất vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa có thể mua được dễ dàng, hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp đã biết.

Do hợp chất có (các) nhóm chức mang điện cần tương tác với các chất cần loại bỏ trong máu, hợp chất cần liên kết với ít nhất một bên mà sẽ tiếp xúc với máu, của các bề mặt của chất mang không tan trong nước. Trong trường hợp của xơ hải-đảo, hợp chất có (các) nhóm chức mang điện cần liên kết với ít nhất một bề mặt mà

sẽ tiếp xúc với máu, của các thành phần hải. Bề mặt trong bản mô tả này có nghĩa là bề mặt của chất mang không tan trong nước, và khi bề mặt của chất mang không tan trong nước có dạng có cấu trúc lồi-lõm, phần lớp ngoài cùng dọc theo cấu trúc lồi-lõm được bao gồm trong bề mặt ngoài bề mặt của chất mang không tan trong nước. Ngoài ra, khi bên trong của chất mang không tan trong nước có các lỗ thông qua (lỗ xuyên), bề mặt bao gồm không những phần lớp ngoài cùng của chất mang không tan trong nước mà còn các lớp ngoài của các lỗ thông qua bên trong chất mang không tan trong nước.

"Tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr)" chỉ tỷ lệ của chiều dài mở rộng (Rlo (μm)) và chiều dài lấy mẫu (l (μm)). Cụ thể, bằng cách sử dụng tính năng phân tích độ nhám theo đường (ví dụ, Shape Analysis Application VK-H1A1/VK-H2A1, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất) và bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (ví dụ, Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), các ảnh của bề mặt vật liệu cần đo được chụp, chiều dài mở rộng (Rlo) được tính từ ảnh thu được, và tỷ lệ của chiều dài mở rộng thu được (Rlo) và chiều dài lấy mẫu (l) mà được vẽ từ biên dạng theo hướng đường trung bình của nó được tính. Như được thể hiện trên Fig. 1, chiều dài mở rộng (Rlo) là giá trị chỉ ra độ dài thực của phần trích xuất thu được bằng cách trích xuất biên dạng bằng chiều dài lấy mẫu (l) theo hướng đường trung bình của nó. Do đó, chiều dài mở rộng (Rlo) thể hiện chiều dài của các trường hợp trong đó cấu trúc lồi-lõm của biên dạng của bề mặt vật liệu được kéo duỗi thành đường thẳng. Ngoài ra, tỷ lệ chiều dài mở rộng được tính từ Phương trình 1 sau, trong đó Rlo thể hiện chiều dài mở rộng, Rlr thể hiện tỷ lệ chiều dài mở rộng, và l thể hiện chiều dài lấy mẫu. Các công đoạn như vậy được thực hiện trong chính trường nhìn bất kỳ để tính giá trị trung bình của chúng, nhờ đó thu được tỷ lệ chiều dài mở rộng.

Mặc dù cơ chế chi tiết là chưa biết, trong trường hợp loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, nếu tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt của

chất mang không tan trong nước là quá thấp, vùng có thể được sử dụng để loại bỏ trở nên hẹp. Do đó, tỷ lệ chiều dài mở rộng cần không nhỏ hơn 4. Mặt khác, nếu tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt của chất mang không tan trong nước là quá cao, diện tích bề mặt trở nên rộng hơn, nhưng bề mặt có cấu trúc gấp nếp. Do đó, các tế bào không thể đi vào bề mặt như vậy và vùng mà các tế bào có thể thực sự gắn vào trở nên nhỏ hơn. Do đó, tỷ lệ chiều dài mở rộng cần là bảy hoặc nhỏ hơn. Tức là, tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt của chất mang không tan trong nước cần nằm trong khoảng từ 4 đến 7. Tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt của chất mang không tan trong nước tốt hơn là 4,2 đến 6,5, tốt hơn là 4,2 đến 6. Giới hạn dưới được ưu tiên bất kỳ có thể được kết hợp với giới hạn trên được ưu tiên bất kỳ.

$$R_{lr} = R_{lo}/l$$

Phương trình 1

"Độ nhám trung bình theo đường trung tâm (R_a (μm))" có nghĩa là chỉ số định lượng độ nhẵn của bề mặt, được chuẩn hóa theo JIS B 0601: 2001, và chỉ trạng thái lồi-lõm của bề mặt vật liệu mà sẽ tiếp xúc với các thành phần máu. Cụ thể, bằng cách sử dụng tính năng phân tích độ nhám theo đường (ví dụ, Shape Analysis Application VK-H1A1/VK-H2A1, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất) và bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (ví dụ, Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), các ảnh của bề mặt vật liệu cần đo được chụp, độ nhám trung bình theo đường trung tâm có thể tính được từ ảnh thu được. Như được thể hiện trên Fig. 2, độ nhám trung bình theo đường trung tâm là giá trị thu được bằng cách trích xuất biên dạng bằng chiều dài lấy mẫu 1 (μm) theo hướng đường trung bình của nó, tiếp theo tính tổng các giá trị tuyệt đối (μm) của các độ lệch từ đường trung bình theo đường cong đo được của các phần trích xuất, và tính trung bình các giá trị thu được. Phương pháp tính là như được thể hiện trong Phương trình 2 dưới đây, trong đó R_a thể hiện độ nhám trung bình theo đường trung tâm, và $f(x)$ thể hiện hàm thể hiện hình dạng lồi-lõm bề mặt tại vị trí bất kỳ x trong ảnh kính hiển vi laze.

$$Ra = \frac{1}{\ell} \int_0^{\ell} |f(x)| dx \quad \dots \text{Phương trình 2}$$

Độ nhám trung bình theo đường trung tâm của bề mặt của chất mang không tan trong nước tốt hơn là 2 đến 10 μm , tốt hơn là 2,1 đến 7 μm , tốt hơn là 2,2 đến 6 μm , tốt hơn nữa là 2,2 đến 3,5 μm . Giới hạn dưới được ưu tiên bất kỳ có thể được kết hợp với giới hạn trên được ưu tiên bất kỳ.

"Góc lệch căn quân phương ($^{\circ}$)" chỉ góc lệch của đỉnh trong chiều dài lấy mẫu (l) của vật liệu. Cụ thể, góc lệch căn quân phương là giá trị thu được bằng cách chụp, bằng cách sử dụng tính năng phân tích độ nhám theo đường (ví dụ, Shape Analysis Application VK-H1A1/VK-H2A1, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất) và bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (ví dụ, Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), các ảnh của bề mặt vật liệu cần đo, chia biên dạng cho khoảng xác định Δx theo phương ngang từ ảnh thu được như được thể hiện trên Fig. 3, và tiếp theo xác định quân phương của dốc (góc) của đoạn nối các điểm đầu và cuối của biên dạng trong mỗi khoảng thể hiện căn bậc hai của giá trị thu được. Phân tích này thu được các giá trị mà được thu bằng cách áp dụng quân phương cho các góc tạo thành bởi đường nối hai điểm nối và đường song song, trên tất cả các khoảng. Góc lệch căn quân phương được tính từ Phương trình 3 sau.

$$\text{Góc lệch căn quân phương} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=0}^{N-1} \left[\tan^{-1} \left(\frac{\Delta Y_n}{\Delta X} \right) \right]^2} \quad \dots \text{Phương trình 3}$$

Góc lệch căn quân phương trong Phương trình 3 đôi khi được viết tắt là $R\Delta q$.

Trong trường hợp loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, nếu góc lệch căn quân phương của bề mặt của chất mang không tan trong nước là quá nhỏ, đặc tính dính bám giữa các vật liệu và các tế bào trở nên thấp. Do đó,

góc lệch căn quân phương cần không nhỏ hơn 50° . Ngoài ra, nếu góc lệch căn quân phương của bề mặt của chất mang không tan trong nước là quá lớn, tần suất tế bào nhận biết các vật liệu trở nên cao, song do phần cục bộ của nó có cấu trúc dốc, đặc tính dính bám của tế bào với các vật liệu trở nên yếu hơn. Do đó, góc lệch cần 85° hoặc nhỏ hơn. Tức là, góc lệch căn quân phương của bề mặt của chất mang không tan trong nước cần nằm trong khoảng từ 50 đến 85° , tốt hơn là 65 đến 75° . Giới hạn dưới được ưu tiên bất kỳ có thể được kết hợp với giới hạn trên được ưu tiên bất kỳ. Giới hạn ưu tiên của tỷ lệ chiều dài mở rộng, độ nhám trung bình theo đường trung tâm và góc lệch căn quân phương nêu trên có thể tùy ý được kết hợp. Ví dụ, tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt của chất mang không tan trong nước nằm trong khoảng từ 4 đến 7 , và độ nhám trung bình theo đường trung tâm của bề mặt của chất mang không tan trong nước nằm trong khoảng từ $2,1$ đến $7 \mu\text{m}$.

Biên dạng có nghĩa là đường cong, như được thể hiện trên Fig. 4, thu được bằng cách vẽ theo đường viền của bề mặt vật liệu tại thời điểm chụp các ảnh của bề mặt vật liệu cần đo bằng kính hiển vi laze, và theo sáng chế, chỉ đường cong mặt cắt đo được của vật liệu. Biên dạng là đường cong khác với đường cong mặt cắt thu được bằng cách áp dụng bộ lọc lấy hạ tần kiểu bù pha mà giá trị ngưỡng của nó là λ_s cho đường cong mặt cắt đo được; đường cong độ nhám thu được bằng cách chỉ ghi lại các thành phần cao tần trong đường cong mặt cắt thông qua bộ lọc lấy cao tần kiểu bù pha (giá trị ngưỡng λ_c); và, đường cong gợn sóng thu được bằng cách áp dụng bộ lọc kiểu bù pha mà giá trị ngưỡng của nó là λ_f và λ_c cho đường cong mặt cắt.

Đường trung bình chỉ đường mà trong đó biên dạng được chuyển thành đường thẳng bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất, như được xác định trong JIS B 0601: 1994. Đỉnh chỉ mỗi phần nằm trên đường trung bình, và là các phần có kiểu sọc trên Fig. 4. Phần lõm chỉ mỗi phần nằm dưới đường trung bình, và là các phần có kiểu mạng trên Fig. 4. Chiều dài lấy mẫu được thu từ phần được trích xuất

bằng chiều dài xác định từ biên dạng, và chỉ chiều dài được trích xuất như vậy.

Do các giá trị đo được của tỷ lệ chiều dài mở rộng, độ nhám trung bình theo đường trung tâm, và góc lệch căn quân phương trên đây có thể thay đổi theo các điều kiện chụp ảnh của kính hiển vi laze, các điều kiện chụp ảnh được đặt như được mô tả dưới đây. Vật liệu được đặt lên lam kính sao cho vật liệu được làm ướt bằng nước cất và bề mặt tiếp xúc với máu có thể được quan sát, và vật liệu được đặt bằng kính đậy (chiều dày: 0,12 đến 0,17 mm) từ phía trên. Trong trường hợp này, vật liệu được đặt giữa kính đậy và lam kính để có chiều dày vật liệu là 50 μm hoặc nhỏ hơn. Ví dụ, trong các trường hợp mà vật liệu là xơ, hạt hoặc xơ rỗng, nếu đường kính của xơ, đường kính của hạt hoặc đường kính ngoài của xơ rỗng là không nhỏ hơn 50 μm , vật liệu được cắt lát thành 50 μm hoặc nhỏ hơn sao cho bề mặt tiếp xúc với máu có thể được quan sát. Đặc biệt là trong trường hợp của xơ rỗng, vật liệu được cắt lát sao cho bề mặt tiếp xúc với máu có thể được quan sát. Ngoài ra, vật liệu được lồng giữa kính đậy và lam kính sao cho cả hai kính song song với nhau, và nước cất dư tràn qua kính đậy được loại bỏ để nạp lượng nước ngang bằng vào khoảng giữa. Các ảnh được chụp từ phía trên kính đậy. Độ phóng đại của vật kính được đặt ở 20 lần, độ phóng đại quang học được đặt ở một lần, và bộ lọc trung tính không được sử dụng. Do tỷ lệ chiều dài mở rộng, độ nhám trung bình theo đường trung tâm, và góc lệch căn quân phương có thể thay đổi theo điều kiện phân tích, điều kiện phân tích được đặt như được mô tả dưới đây. Để phân tích, phép phân tích độ nhám theo đường được sử dụng và chiều dài lấy mẫu là 50 μm , và phép phân tích ảnh được thực hiện mà không có hiệu chỉnh gợn sóng và không có cài đặt giá trị ngưỡng của bộ lọc. Các ảnh ở 3 vị trí được chụp ngẫu nhiên / một vật liệu, và phép phân tích ảnh được thực hiện đối với ba trường nhìn đối với mỗi ảnh chụp, do đó thực hiện phép phân tích ảnh đối với tổng cộng chín trường nhìn. Độ nhám bề mặt đối với mỗi trường nhìn được tính, và giá trị trung bình của chúng được sử dụng làm độ nhám bề mặt của vật liệu. Trong trường hợp của xơ hoặc xơ rỗng, về chiều dài lấy mẫu tại thời điểm phân tích ảnh, phần mà trong đó xơ song

song với chiều dọc của xơ và bề mặt của nó cao đều nhau được chọn.

Các cấu hình của bề mặt vật liệu (tỷ lệ chiều dài mở rộng, độ nhám trung bình theo đường trung tâm, và góc lệch căn quân phương) có thể được điều chỉnh bằng các điều kiện sản xuất của chất mang không tan trong nước, ví dụ nồng độ của paraformaldehyt và thời gian phản ứng khi sản xuất vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa. Khi đưa nhóm cloaxetamitmetyl vào chất mang không tan trong nước, do quá trình hòa tan của bề mặt vật liệu xảy ra, tỷ lệ chiều dài mở rộng có xu hướng dài hơn, độ nhám trung bình theo đường trung tâm có xu hướng cao hơn, và góc lệch căn quân phương có xu hướng lớn hơn. Trong trường hợp này, do nồng độ của paraformaldehyt được bổ sung gia tăng, liên kết ngang của chất mang không tan trong nước được thúc đẩy để ức chế quá trình hòa tan của bề mặt chất mang, tỷ lệ chiều dài mở rộng có xu hướng ngắn hơn, độ nhám trung bình theo đường trung tâm có xu hướng thấp hơn, và góc lệch căn quân phương có xu hướng nhỏ hơn. Trong các trường hợp mà nồng độ của paraformaldehyt được bổ sung là không đổi và mức độ liên kết ngang là không đổi, khi thời gian phản ứng khi đưa nhóm cloaxetamitmetyl vào chất mang không tan trong nước trở nên dài hơn, tỷ lệ chiều dài mở rộng có xu hướng dài hơn, độ nhám trung bình theo đường trung tâm có xu hướng cao hơn, và góc lệch căn quân phương có xu hướng lớn hơn, do quá trình hòa tan của bề mặt của chất mang được thúc đẩy. Ví dụ, như đối với chất mang không tan trong nước được mô tả trong tài liệu sáng chế 2, nồng độ của paraformaldehyt khi sản xuất vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa là 0,2% trọng lượng thấp hơn so với nồng độ của Ví dụ 7. Do đó, xét thấy rằng tỷ lệ chiều dài mở rộng và độ nhám trung bình theo đường trung tâm là lớn hơn so với Ví dụ 7.

Các cấu hình của bề mặt vật liệu (tỷ lệ chiều dài mở rộng, độ nhám trung bình theo đường trung tâm, và góc lệch căn quân phương) có thể được điều chỉnh tiếp bằng nồng độ của tetraetylenpentamin và thời gian phản ứng khi sản xuất vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa. Khi đưa tetraetylenpentamin

vào chất mang không tan trong nước, do nồng độ của tetraetylenpentamin được bổ sung gia tăng, sự trương nở của bề mặt vật liệu xảy ra, tỷ lệ chiều dài mở rộng có xu hướng ngắn hơn, độ nhám trung bình theo đường trung tâm có xu hướng cao hơn, và góc lệch căn quân phương có xu hướng lớn hơn. Ngoài ra, do thời gian phản ứng khi đưa tetraetylenpentamin vào chất mang không tan trong nước gia tăng, sự trương nở của bề mặt vật liệu được thúc đẩy, tỷ lệ chiều dài mở rộng có xu hướng ngắn hơn, độ nhám trung bình theo đường trung tâm có xu hướng cao hơn, và góc lệch căn quân phương có xu hướng lớn hơn.

Lượng điện tích của nhóm chức mang điện có thể được đo bằng chuẩn độ axit-bazơ bằng cách sử dụng axit clohydric hoặc nước natri hydroxit.

"Máu" chỉ chất lỏng bao gồm protein, lipid, các thành phần tế bào máu và dạng tương tự. Cụ thể, chất lỏng này bao gồm chất lỏng mà trong đó protein, lipid, các thành phần tế bào máu và dạng tương tự được bổ sung trong dung dịch đậm; dịch thể, máu, huyết tương hoặc huyết thanh. Thành phần máu chỉ thành phần cấu thành máu, và các ví dụ về chúng bao gồm các thành phần tế bào máu như hồng cầu, bạch cầu hoặc tiểu cầu, hoặc các yếu tố thể dịch như các cytokin. Trong trường hợp nhằm điều trị bệnh viêm, trong số các thành phần trên đây, bạch cầu (đặc biệt là, các bạch cầu đã hoạt hóa) hoặc các cytokin (đặc biệt là, các cytokin viêm như interleukin-6, interleukin-8, protein thuộc nhóm di động cao-1) tốt hơn là được loại bỏ.

"Bạch cầu" chỉ các thành phần tế bào miễn dịch chứa trong máu, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm bạch cầu hạt, tế bào mono và tế bào lympho, và cũng bao gồm bạch cầu hạt đã hoạt hóa, tế bào mono đã hoạt hóa và tế bào lympho đã hoạt hóa là các thành phần đã hoạt hóa của chúng.

"Các cytokin" chỉ các protein do tế bào tiết ra, truyền thông tin cho các tế bào cụ thể, và các ví dụ về chúng bao gồm interleukin, yếu tố hoại tử u- α , yếu tố

sinh trưởng chuyển dạng- β (sau đây, TGF- β), interferon- γ (sau đây, INF- γ), protein thuộc nhóm di động cao-1 (sau đây, HMGB-1), yếu tố sinh trưởng mạch, và/hoặc protein axit ức chế miễn dịch. Trong số đó, cytokin tham gia vào quá trình viêm được gọi là cytokin viêm, và trong trường hợp nhằm điều trị bệnh viêm, các cytokin viêm gồm interleukin và/hoặc HMGB-1 tốt hơn là được loại bỏ.

"Interleukin" chỉ các cytokin do bạch cầu tiết ra, có chức năng điều hòa hệ miễn dịch, và các ví dụ về chúng bao gồm interleukin-1 (sau đây, IL-1), interleukin-6 (sau đây, IL-6), interleukin-8 (sau đây, IL-8), interleukin-10 (sau đây, IL-10), interleukin-17 (sau đây, IL-17). Trong trường hợp nhằm điều trị bệnh viêm, IL-6 và/hoặc IL-8 tốt hơn là được loại bỏ.

"Các bạch cầu đã hoạt hóa" có nghĩa là các bạch cầu giải phóng các cytokin viêm, oxy hoạt tính hoặc dạng tương tự bởi cytokin, lipopolysaccharit (LPS) là endotoxin (nội độc tố), hoặc dạng tương tự, và các ví dụ về chúng bao gồm bạch cầu hạt đã hoạt hóa và tế bào mono đã hoạt hóa. Mức độ hoạt hóa có thể được xác định bằng cách đo lượng oxy hoạt tính được giải phóng bởi các bạch cầu đã hoạt hóa hoặc đo mức biểu hiện của các kháng nguyên bề mặt bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy hoặc dạng tương tự.

"Tiểu cầu đã hoạt hóa" có nghĩa là tiểu cầu giải phóng các cytokin viêm, oxy hoạt tính hoặc dạng tương tự bởi các cytokin, lipopolysaccharit (LPS) là endotoxin, hoặc dạng tương tự.

"Phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa" không được giới hạn cụ thể miễn là chúng là các phức chất mà trong đó bạch cầu đã hoạt hóa và tiểu cầu đã hoạt hóa được liên kết, và các ví dụ về chúng bao gồm các phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa và các phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa. Đối với các bệnh nhân mắc bệnh viêm, đặc biệt là đối với các bệnh nhân mắc bệnh hô hấp, tin rằng các phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt

hóa liên quan trực tiếp đến bệnh lý này nhờ quá trình thực bào trong các mô tự thân và giải phóng các cytokin viêm, và xét thấy rằng việc loại bỏ các phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa là cần thiết để điều trị bệnh này.

"Bệnh viêm" có thể là bệnh viêm mà có thể được chẩn đoán trong lĩnh vực y khoa, và không được giới hạn cụ thể. Cụ thể, các ví dụ về chúng bao gồm tổn thương phổi cấp (ALI), hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), bệnh viêm phổi, suy hô hấp cấp, hội chứng viêm toàn thân, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, hội chứng sốc nhiễm độc, suy đa tạng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy mòn, bệnh nhiễm trùng, bệnh ký sinh trùng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp mạn tính ở thiếu niên, bệnh viêm khớp Lyme, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp phản ứng, bệnh khớp đốt sống, luput ban đỏ toàn thân, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh hen, bệnh dị ứng, bệnh vảy nến, bệnh xơ cứng bì viêm da, bệnh mảnh ghép chống tác chủ, thải loại ghép tạng, bệnh miễn dịch cấp hoặc mạn tính liên quan đến ghép tạng, bệnh sarcoid, bệnh xơ vữa động mạch, hội chứng kết tụ rải rác trong lòng mạch, bệnh Kawasaki, bệnh Graves, hội chứng thận hư, hội chứng mệt mỏi mạn tính, u hạt Wegener, ban xuất huyết phản vệ, bệnh viêm mạch vi thể của thận, bệnh viêm gan hoạt động mạn tính, bệnh viêm màng mạch nhỏ, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh viêm tủy ngang cấp tính, chứng múa giật Huntington, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, cơn bệnh, bệnh xơ gan mật tiên phát, chứng thiếu máu huyết tán, bệnh ác tính, suy tim, nhồi máu tim, bệnh Addison, bệnh ngẫu nhiên, nhược năng đa tuyến tiết typ I và nhược năng đa tuyến tiết typ II, hội chứng Schmidt, rụng tóc, rụng tóc từng mảng, bệnh viêm khớp huyết thanh âm tính, bệnh khớp, bệnh Reiter, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh khớp loét của lồi cầu, bệnh viêm bao hoạt dịch, bệnh khớp liên quan đến Chlamydia, Yersinia và Salmonella, bệnh khớp đốt sống, bệnh xơ vữa động mạch/bệnh xơ vữa động mạch, bệnh cơ địa, bệnh bong nước tự miễn, pemphigut thông thường, pemphigut vảy lá, dạng pemphigut, bệnh IgA, chứng thiếu máu huyết tán tự miễn, chứng thiếu máu

huyết tán dương tính thể Kuhn, chứng thiếu máu ác tính mắc phải, chứng thiếu máu ác tính ở thiếu niên, bệnh viêm não đau cơ/bệnh Royalfree, bệnh nhiễm candida ở niêm mạc da, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan xơ hóa tiên phát, bệnh viêm gan tự miễn vô căn, bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải hội chứng, bệnh liên quan đến suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh viêm gan C, suy giảm miễn dịch chưa phân loại (chứng giảm gamaglobulin huyết chưa phân loại), bệnh cơ tim giãn, vô sinh nữ, suy buồng trứng, suy buồng trứng sớm, xơ hóa phổi tự phát, bệnh xơ hóa phổi, bệnh viêm phế nang xơ hóa vô căn, bệnh phổi kẽ sau viêm, bệnh viêm phổi không gian, bệnh phổi kẽ kèm theo bệnh mô liên kết, bệnh phổi kèm theo bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh phổi kẽ kèm theo bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh phổi kẽ kèm theo bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi kèm theo luput ban đỏ toàn thân, bệnh phổi kèm theo bệnh viêm da cơ/bệnh viêm đa cơ, bệnh phổi kèm theo bệnh Sjogren, bệnh phổi kèm theo bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh phổi khuếch tán mạch, bệnh phổi kèm theo bệnh nhiễm hemosiderin, bệnh phổi kẽ do thuốc, bệnh xơ hóa do phóng xạ, bệnh viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, bệnh viêm phổi mạn tính do bạch cầu ưa eosin, bệnh phổi thâm nhiễm tế bào lympho, bệnh phổi kẽ sau nhiễm trùng, bệnh viêm khớp gút, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn typ 1 (bệnh viêm gan tự miễn thông thường hoặc dạng luput), bệnh viêm gan tự miễn typ 2 (bệnh viêm gan do kháng thể kháng LKM), chứng giảm glucoza huyết qua trung gian tự miễn, chứng kháng insulin typ B kèm theo bệnh gai đen, chứng nhược năng tuyến cận giáp, bệnh miễn dịch cấp tính liên quan đến ghép tạng, bệnh miễn dịch mạn tính liên quan đến ghép tạng, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đường mật xơ cứng tiên phát, bệnh vẩy nến typ 1, bệnh vẩy nến typ 2, chứng giảm bạch cầu tự phát, chứng giảm bạch cầu trung tính tự miễn, bệnh thận NOS, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm mạch vi thể của thận, bệnh Lyme, luput ban đỏ dạng đĩa, vô sinh nam vô căn hoặc NOS, hiện tượng tự miễn tinh trùng, bệnh xơ cứng rải rác (tất cả các typ phụ), viêm mắt giao cảm, tăng áp động mạch phổi do thâm thấu phụ của bệnh mô liên kết, hội chứng Goodpasture,

biểu lộ ở phổi của viêm đa động mạch kết nốt (viêm quanh động mạch kết nốt), bệnh thấp khớp cấp tính, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Still, bệnh xơ cứng toàn thân, hội chứng Sjogren, bệnh/viêm động mạch Takayasu, chứng giảm tiểu cầu tự miễn, chứng giảm tiểu cầu tự phát, bệnh tuyến giáp tự miễn, cường giáp, cường giáp tự miễn có bướu giáp (bệnh Hashimoto), suy giáp teo tự miễn, phù niêm tiên phát, bệnh viêm màng mạch nhỏ do thủy tinh thể, bệnh viêm mạch tiên phát, hoặc bệnh bạch biến.

"Bệnh hô hấp" có thể là bệnh hô hấp bất kỳ mà có thể được chẩn đoán trong lĩnh vực y khoa, và không được giới hạn cụ thể. Cụ thể, các ví dụ về chúng bao gồm tổn thương phổi cấp (ALI), hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), bệnh viêm phổi, suy hô hấp cấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ hóa phổi tự phát, bệnh xơ hóa phổi, bệnh viêm phế nang xơ hóa vô căn, bệnh phổi kẽ sau viêm, bệnh viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ kèm theo bệnh mô liên kết, bệnh phổi kèm theo bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh phổi kẽ kèm theo bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh phổi kẽ kèm theo bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi kèm theo luput ban đỏ toàn thân, bệnh phổi kèm theo bệnh viêm da cơ/bệnh viêm đa cơ, bệnh phổi kèm theo bệnh Sjogren, bệnh phổi kèm theo bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh phổi khuếch tán mạch, bệnh phổi kèm theo bệnh nhiễm hemosiderin, bệnh phổi kẽ do thuốc, bệnh xơ hóa do phóng xạ, bệnh viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, bệnh viêm phổi mạn tính do bạch cầu ưa eosin, bệnh phổi thâm nhiễm tế bào lympho, bệnh phổi kẽ sau nhiễm trùng hoặc dạng tương tự. Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa trên đây tốt hơn là được sử dụng để điều trị tổn thương phổi cấp (ALI), hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) trong số các bệnh hô hấp.

Nồng độ của phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa có thể được đo, ví dụ, theo cách sao cho thuốc thử phát hiện hoạt hóa liên kết đặc hiệu với tiểu cầu đã hoạt hóa (thuốc thử liên kết với tiểu cầu đã hoạt hóa) và thuốc thử phát hiện hoạt hóa liên kết đặc hiệu với bạch cầu đã hoạt hóa (thuốc thử phát hiện bạch

cầu đã hoạt hóa/thuốc thử phát hiện bạch cầu hạt đã hoạt hóa/thuốc thử phát hiện tế bào mono đã hoạt hóa) được phản ứng với phân đoạn bạch cầu được tạo ra từ máu ngoại vi, và tiếp theo phân đoạn tế bào máu liên kết với cả hai thuốc thử được đo.

Thuốc thử phát hiện tiểu cầu đã hoạt hóa không liên kết với bạch cầu đã khử hoạt hóa cũng không liên kết với bạch cầu đã hoạt hóa, và có khả năng liên kết với tiểu cầu đã hoạt hóa, và tiểu cầu đã hoạt hóa được phát hiện bằng cách sử dụng CD62P (Anti-human CD62P (P-Selectin) Antibody Data Sheet, BioLegend.) được biết là chất đánh dấu bề mặt tế bào đặc hiệu với tiểu cầu đã hoạt hóa. Thuốc thử phát hiện bạch cầu đã hoạt hóa không liên kết với tiểu cầu đã khử hoạt hóa cũng không liên kết với tiểu cầu đã hoạt hóa và có khả năng liên kết với bạch cầu đã hoạt hóa, và các ví dụ về chúng bao gồm kháng thể đặc hiệu với thành phần bạch cầu mong muốn hoặc kháng thể kháng chất đánh dấu bề mặt tế bào phổ biến đối với thành phần bạch cầu mong muốn. Về thuốc thử phát hiện đối với bạch cầu hạt đã hoạt hóa và tế bào mono đã hoạt hóa, ví dụ, kháng thể kháng CD11b có thể được sử dụng. Trong số này, bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD11b đã hoạt hóa có thể phát hiện đặc hiệu cấu hình đã hoạt hóa, bạch cầu hạt đã hoạt hóa và tế bào mono đã hoạt hóa có thể được phát hiện đặc hiệu (Anti-human CD11b (activated) Antibody Data Sheet, BioLegend.). Kháng thể kháng CD45 có thể được sử dụng để phát hiện bạch cầu, kháng thể kháng CD66b trong tế bào dương tính với CD45 có thể được sử dụng để phát hiện bạch cầu hạt, và kháng thể kháng CD14 trong tế bào dương tính với CD45 có thể được sử dụng để phát hiện tế bào mono. Để phát hiện tế bào lympho, kháng thể kháng CD4 và kháng thể kháng CD8 có thể được sử dụng, và cũng có thể quần thể tế bào thu được bằng cách loại tế bào dương tính với CD66b và tế bào dương tính với CD14 ra khỏi tế bào dương tính với CD45 làm tế bào lympho.

Các thuốc thử phát hiện trên đây tốt hơn là có chỉ số xác nhận liên kết. Chỉ số bất kỳ có thể được chọn theo phương pháp phát hiện phù hợp. Phép đo đếm tế

bào theo dòng chảy được sử dụng cho việc đo do dễ thao tác hoặc định lượng, trong trường hợp đó thuốc thử phát hiện được đánh dấu huỳnh quang. Chất đánh dấu huỳnh quang không được giới hạn cụ thể, và, ví dụ, đánh dấu bằng FITC (floresxein isothioxyanat) hoặc PE (R-phycoerythrin) có thể phù hợp. Thuốc thử phát hiện bạch cầu đã hoạt hóa và thuốc thử phát hiện tiểu cầu đã hoạt hóa được đánh dấu bằng các chất huỳnh quang khác nhau. Các thuốc thử phát hiện đã đánh dấu này có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường, và cũng có bán trên thị trường.

Phản ứng giữa phân đoạn bạch cầu và thuốc thử phát hiện trên đây được đặt thích hợp theo thuốc thử phát hiện được chấp nhận. Khi thuốc thử phát hiện là kháng thể, phản ứng chỉ cần là phản ứng miễn dịch thông thường. Phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa và chất lỏng phản ứng thuốc thử phát hiện không được giới hạn cụ thể, và, nếu cần, có thể chứa natri azit hoặc formaldehyt với lượng hữu hiệu để ức chế sự hoạt hóa các thành phần của tế bào trong phản ứng phát hiện. Nhiệt độ phản ứng không được giới hạn cụ thể, và tốt hơn là khoảng 4°C do ức chế sự hoạt hóa các thành phần của tế bào.

Đối với bệnh viêm như bệnh hô hấp, tốt hơn là loại bỏ các bạch cầu đã hoạt hóa và các cytokin viêm tham gia vào các bệnh viêm cấp và mạn tính, đặc biệt là các bạch cầu đã hoạt hóa, IL-6, IL-8, hoặc HMGB-1, ngoài việc loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa. Các cytokin viêm thường là protein có trọng lượng phân tử khoảng vài ngàn đến hàng chục ngàn, và trong các cytokin viêm, có gốc kỵ nước và gốc mang điện. Do đó, xét thấy việc loại bỏ qua tương tác kỵ nước hoặc tương tác tĩnh điện hữu hiệu để loại bỏ các cytokin viêm, tốt hơn nếu một hoặc cả hai nhóm chức kỵ nước hoặc nhóm chức mang điện là có mặt trên bề mặt của chất mang không tan trong nước. Cụ thể, nhóm chức kỵ nước tốt hơn là alkyl như metyl hoặc etyl; hoặc aryl như phenyl; và nhóm chức mang điện tốt hơn là các nhóm amino, sulfonic, hoặc carboxyl, nhưng không giới hạn ở đó.

Các ví dụ về phương pháp tính tỷ lệ loại bỏ bạch cầu hạt đã hoạt hóa, tế bào mono đã hoạt hóa, phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, và phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa bao gồm, ví dụ, phương pháp mà trong đó vật liệu dùng để loại bỏ được gói bên trong cột (vật chứa) có cửa nạp và cửa xả, chất lỏng bao gồm bạch cầu hạt đã hoạt hóa, tế bào mono đã hoạt hóa, phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa và phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa được cho đi qua vật chứa, và tỷ lệ loại bỏ được tính từ sự thay đổi giữa các nồng độ của chúng tại cửa nạp và tại cửa xả. Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa trong bản mô tả này chỉ vật liệu mà tỷ lệ loại bỏ tính được từ thay đổi nồng độ tại cửa nạp và cửa xả là giá trị dương. Theo phương pháp khác, trong các trường hợp mà tỷ lệ loại bỏ thu được từ cột (cột rỗng) không được gói bằng vật liệu dùng để loại bỏ bên trong nó làm đối chứng cho hệ thống đánh giá được coi là tỷ lệ để tính tỷ lệ nghiên cứu, vật liệu dùng để loại bỏ chỉ vật liệu chỉ ra tỷ lệ lớn hơn một (tỷ lệ > 1).

Các ví dụ về phương pháp tính tỷ lệ loại bỏ các cytokin bao gồm phương pháp mà trong đó vật liệu dùng để loại bỏ được thêm vào chất lỏng bao gồm các cytokin trong khoảng thời gian xác định, và tỷ lệ loại bỏ được tính từ thay đổi nồng độ giữa trước và sau bổ sung vật liệu dùng để loại bỏ. Vật liệu dùng để loại bỏ các cytokin được mô tả trong sáng chế chỉ vật liệu có tỷ lệ loại bỏ không nhỏ hơn 10%.

Các ví dụ về phương pháp đánh giá việc ức chế sự suy giảm chức năng phổi (giá trị P/F) bao gồm phương pháp mà trong đó, như đối với mẫu động vật khởi phát ARDS được tạo ra bằng cách dùng qua đường trong khí quản axit clohydric (HCl) và LPS (Tham khảo: Japan Geriatrics Society Journal, Vol. 30, 1032-1038 (1993)), máu của chúng được cho đi qua cột (vật chứa) có cửa nạp và cửa xả và bên trong đó vật liệu dùng để loại bỏ được gói, và tuần hoàn ngoài cơ thể được thực hiện để đánh giá hiệu quả ức chế từ chức năng phổi (Giá trị P/F) trước và sau tuần hoàn.

Sáng chế đề xuất cột tinh chế máu, cột này bao gồm vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa trên đây.

Cấu hình vật chứa của cột được gói bằng vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa có thể là cấu hình bất kỳ miễn là vật chứa này có cửa nạp máu và cửa xả máu và vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa có thể được gói bên trong vật chứa. Một phương án là vật chứa mà bên trong đó thân hình trụ tạo ra bằng cách quấn vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa quanh ống mà mặt bên của nó có các lỗ thành dạng hình trụ (sau đây, trụ), có thể được gói, và các ví dụ về vật chứa bao gồm vật chứa mà trong đó máu đi vào trụ từ chu vi của nó chảy vào bên trong trụ, và tiếp theo máu được xả ra khỏi vật chứa qua ống; hoặc vật chứa mà trong đó máu đi vào bên trong trụ qua ống để chảy vào phía ngoài trụ, và tiếp theo máu được xả ra khỏi vật chứa. Do hiệu quả sản xuất hoặc ức chế chuyển dòng chất lỏng đã xử lý, vật chứa tốt hơn là có cấu trúc mà trong đó vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa được quấn quanh ống mà mặt bên của nó có các lỗ. Cụ thể, các ví dụ về chúng bao gồm vật chứa loại chảy hướng bán kính bao gồm ống trung tâm có lỗ trên cạnh dài của nó, các lỗ này được bố trí để máu chảy ra; vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa mà được gói quanh ống trung tâm và loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa chứa trong máu; tấm thông với đầu phía trên của ống trung tâm sao cho máu đi qua bên trong ống trung tâm, và được bố trí để ngăn chất lỏng không đi qua ống trung tâm để tiếp xúc với chất mang dùng để loại bỏ; tấm phong bế đầu phía dưới của ống trung tâm, và được bố trí để cố định chất mang dùng để loại bỏ vào khoảng trống quanh ống trung tâm. Các ví dụ về hình dạng của vật chứa bao gồm trụ hoặc lăng trụ như lăng trụ tam giác, lăng trụ tứ giác, lăng trụ lục giác hoặc lăng trụ bát giác, nhưng không giới hạn ở các cấu trúc như vậy. Theo phương án khác, có vật chứa có khoảng trống hình trụ bên trong đó mà trong đó vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã

hoạt hóa, được cắt thành hình tròn, có thể được gói, và có cửa nạp máu và cửa xả máu. Cụ thể, các ví dụ về chúng bao gồm vật chứa bao gồm bên trong đó tấm bao gồm cửa nạp máu được bố trí để máu đã cấp chảy ra; tấm bao gồm cửa xả máu được bố trí để xả máu đã cấp; và khoảng trống hình trụ mà trong đó vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, được cắt thành hình tròn, được gói; mà vật chứa này có cửa nạp máu và cửa xả máu. Trong trường hợp này, hình dạng của vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa không được giới hạn ở hình tròn, và có thể được thay đổi hợp lý thành hình dạng bất kỳ khác gồm ovan; đa giác như tam giác hoặc hình chữ nhật, hình thang, hoặc dạng tương tự theo cấu hình vật chứa của cột.

Các ví dụ về các vật liệu của cột (vật chứa) được gói bằng vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa bao gồm thủy tinh, chất dẻo hoặc nhựa, thép không gỉ hoặc dạng tương tự. Kích thước của cột được chọn hợp lý theo sử dụng dự tính của nó và không được giới hạn cụ thể. Để có thể hoạt động trong các vị trí lâm sàng hoặc các vị trí đo hoặc để loại bỏ, vật liệu tốt hơn là làm bằng chất dẻo hoặc nhựa và tốt hơn là có kích thước dễ cầm. Do đó, tốt hơn nếu chiều dài của toàn bộ nằm trong khoảng từ 1 đến 30 cm, đường kính ngoài nằm trong khoảng từ 2 đến 10 cm, và thể tích nội là 200 cm³ hoặc nhỏ hơn.

Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tốt hơn là được gói bằng cách chồng lên nhau trong cột (vật chứa). Việc xếp chồng trong bản mô tả này có nghĩa là xếp chồng khít hai hoặc nhiều vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa. Các ví dụ về phương pháp gói bằng cách xếp chồng chúng bao gồm phương pháp mà trong đó các vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, mà được xử lý thành dạng tấm, được xếp chồng như như cột cháy hương trục; và phương pháp mà trong đó vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, mà được xử lý thành dạng tấm, được quấn quanh ống mà cạnh của nó có

lỗ, như cột chảy hướng bán kính.

Cột tinh chế máu có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hô hấp của động vật có vú (ví dụ, thỏ, người, cừu, khỉ, ngựa, bò, lợn, chó, mèo), đặc biệt là có thể được sử dụng thích hợp để điều trị tổn thương phổi cấp (ALI) và hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS).

Ngoài ra, phương pháp tinh chế máu được đặc trưng bởi việc cho máu của bệnh nhân mắc bệnh hô hấp đi qua cột tinh chế máu được mô tả trên đây, được đề xuất. Nói cách khác, phương pháp điều trị bệnh hô hấp của bệnh nhân mắc bệnh hô hấp bằng cách sử dụng cột tinh chế máu được mô tả trên đây, được đề xuất. Phương pháp tinh chế máu có thể được đề xuất riêng, và cũng có thể được đề xuất kết hợp với liệu pháp máy hô hấp nhân tạo hoặc điều trị lọc máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây sáng chế sẽ được mô tả chi tiết có tham chiếu đến các ví dụ thực nghiệm và các ví dụ so sánh, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Trong số các hợp chất được sử dụng để sản xuất mỗi vải dệt kim, đối với các hợp chất mà phương pháp tổng hợp chúng không được mô tả, các hợp chất có bán trên thị trường được sử dụng. Trong các ví dụ, % trọng lượng có nghĩa là phần trăm trọng lượng, và mM có nghĩa là số milimol thành phần chứa trong 1 L dung dịch (ví dụ, khi 10 mmol thành phần chứa trong 1 L dung dịch, nó được thể hiện là 10 mM).

(Kéo sợi)

Bằng cách sử dụng các thành phần sau và trong điều kiện tạo sợi gồm tốc độ kéo sợi 1250 m/phút, 36 tơ gồm xơ hải đảo-đảo 704 / một tơ (đường kính xơ: 3 dtex, 20 μ m) được bó để thu được xơ.

Thành phần đảo: polypropylen

Thành phần hải: polystyren

Tỷ lệ hỗn hợp (tỷ lệ trọng lượng): Đảo:hải = 50:50

(Sản xuất Vải dệt kim)

Xơ thu được được sử dụng để sản xuất vải dệt kim dệt kim đan ngang. Bằng cách sử dụng máy dệt kim ống (tên máy: Circular knitting machine MR-1, Maruzen Sangyo Co., Ltd.), vải dệt kim được sản xuất.

(Sản xuất Vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa)

Dung dịch phản ứng được điều chế bằng cách trộn, khuấy và hòa tan 46% trọng lượng nitrobenzen, 46% trọng lượng axit sulfuric, 1% trọng lượng paraformaldehyt, và 7% trọng lượng *N*-metylol- α -cloaxetamit (sau đây, NMCA) ở 10°C hoặc nhỏ hơn (sau đây, dung dịch phản ứng cho NMCA). Dung dịch phản ứng cho for NMCA được làm lạnh đến 5°C, và 40 mL dung dịch phản ứng đã làm lạnh cho for NMCA được thêm vào 1 g vải dệt kim, tiếp theo là phản ứng trong 2 giờ trong bể nước trong khi duy trì dung dịch phản ứng ở 5°C. Vải dệt kim tiếp theo được lấy ra khỏi dung dịch phản ứng, và ngâm vào và được rửa bằng lượng nitrobenzen tương tự như dung dịch phản ứng NMCA. Vải dệt kim tiếp theo được lấy ra, và ngâm vào và được rửa bằng metanol để thu được vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 1. Đối với vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 4, vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 5, vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 6, và vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 7, các vải dệt kim này được thu bằng cách thực hiện các công đoạn giống như vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của paraformaldehyt được thay đổi thành 0,85% trọng lượng, 0,9% trọng lượng, 0,95% trọng lượng, 0,60% trọng lượng, theo thứ tự. ở đây, nhóm cloaxetamitmetyl tương ứng với nhóm chức phản ứng. Đối với vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1, vải dệt kim được

cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 3, và vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 4, các vải dệt kim này được thu bằng cách thực hiện các công đoạn giống như vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của paraformaldehyt được thay đổi thành 4% trọng lượng, 0,5% trọng lượng, 3% trọng lượng, theo thứ tự.

(Sản xuất Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa)

Tetraetylenpentamin (sau đây, TEPA) và trietylamin được hòa tan vào 500 mL dimetyl sulfoxit (sau đây, DMSO) sao cho nồng độ của TEPA là 20 mM và nồng độ của trietylamin là 473 mM theo thứ tự, và 10 g vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 1 trên đây được ngâm vào dung dịch đã hòa tan và hỗn hợp thu được được phản ứng ở 40°C trong ba giờ. Vải dệt kim được rửa ba lần bằng DMSO, tiếp theo được ngâm trong dung dịch mà trong đó *p*-clophenyl isoxyanat được hòa tan trong 500 mL DMSO, sao cho nồng độ của nó là 20 mM, và hỗn hợp thu được được phản ứng ở 30°C trong một giờ. Vải dệt kim tiếp theo được lấy ra khỏi dung dịch phản ứng, và vải được ngâm trong và được rửa bằng lượng DMSO giống như lượng DMSO của dung dịch phản ứng, tiếp theo được ngâm trong và được rửa bằng metanol, và tiếp theo được ngâm trong và được rửa bằng nước để thu được vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1.

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 2 được thu bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 40 mM. Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 3 được thu bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 10 mM. Mỗi các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-*p*-clophenyl hóa dùng cho

các ví dụ 4 đến 6 được thu bằng cách sử dụng các vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho các ví dụ 4 đến 6, theo thứ tự, thay cho vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 1, và bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 10 mM. Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 7 được thu bằng cách sử dụng vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 7, thay cho vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ 1, và bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 40 mM.

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 cũng được thu bằng cách sử dụng vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1, và bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 40 mM. Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 2 được thu bằng cách sử dụng vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1, và bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 10 mM. Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 3 được thu bằng cách sử dụng vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 3, và bằng cách thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 5 mM. Vải dệt kim đối chứng được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 4 được thu bằng cách sử dụng vải dệt kim được cloaxetamitmetyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 4 và thực hiện công đoạn tương tự như vải dệt kim được

tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1, ngoại trừ ở chỗ nồng độ của TEPA được thay đổi từ 20 mM đến 0 mM.

(1) Đo Tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr)

(Các ví dụ 1 đến 7)

Đối với vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 sản xuất được trên đây, các ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó, và biên dạng trích xuất được được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích được tải bằng VK-9710 theo kiểu độ nhám đường để tính tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr). Về điều kiện chụp ảnh đối với kính hiển vi laze, vật kính được đặt ở 20 lần. Vải dệt kim nêu trên được đặt trên lam kính có vải được làm ướt bằng nước cất, vải được đặt bằng kính đặt (chiều dày: 0,12 đến 0,17 mm) từ phía trên, nước cất dư được loại bỏ, và tiếp theo các ảnh được chụp từ phía trên kính đặt. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 7, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Đối với vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 sản xuất được trên đây, các ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát. Đối với các

vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với sepXiris® (Baxter Limited, Medical Equipment Approval No. 22500BZX00401000) được phê chuẩn làm bộ lọc máu chậm liên tục có màng xơ rỗng, bề mặt trong của xơ rỗng (sau đây, xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5) được lộ ra bằng cách xé xơ rỗng theo chiều dọc của xơ, các ảnh đối với bề mặt trong được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với CytoSorb® (CytoSorbents Corporation) có bán trên thị trường nước ngoài dưới dạng cột lọc máu hấp phụ bao gồm các hạt polystyren được bao polyme tương thích sinh học, hạt (sau đây, các hạt của Ví dụ so sánh 6) được tách, và các ảnh đối với bề mặt hạt được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với Adacolumn® (JIMRO Co., Ltd., Medical Equipment Approval No. 21100BZZ00687000) có bán trên thị trường dưới dạng cột lọc máu hấp phụ bao gồm hạt xenluloza axetat, hạt (sau đây, các hạt của Ví dụ so sánh 7) được tách, và các ảnh đối với bề mặt hạt được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính tỷ lệ chiều dài mở rộng (Rlr) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(2) Đo Độ nhám trung bình theo đường trung tâm (R_a) (μm)

(Các ví dụ 1 đến 7)

Đối với vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 sản xuất được trên đây, các ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó, biên dạng trích xuất được được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích được tải bằng VK-9710 theo kiểu độ nhám đường để tính độ nhám trung bình theo đường trung tâm (R_a). Về điều kiện chụp ảnh của kính hiển vi laze, vật kính được đặt ở 20 lần. Vải dệt kim nêu trên được đặt trên lam kính có vải được làm ướt bằng nước cất, vải được đặt bằng kính đặt (chiều dày: 0,12 đến 0,17 mm) từ phía trên, nước cất dư được loại bỏ, và tiếp theo các ảnh được chụp từ phía trên kính đặt. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 7, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Đối với vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 sản xuất được trên đây, các ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính độ nhám trung bình theo đường trung tâm (Ra) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5, sau khi để lộ bề mặt trong của nó bằng cách xé xơ rỗng theo chiều dọc của xơ, các ảnh của bề mặt trong được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính độ nhám trung bình theo đường trung tâm (Ra) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với các hạt của Ví dụ so sánh 6, sau khi tách hạt, các ảnh của bề mặt hạt được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính độ nhám trung bình theo đường

trung tâm (Ra) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với các hạt của Ví dụ so sánh 7, sau khi tách hạt, các ảnh của bề mặt hạt được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính độ nhám trung bình theo đường trung tâm (Ra) theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(3) Đo Góc lệch căn quân phương ($^{\circ}$)

(Các ví dụ 1 đến 7)

Đối với vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 sản xuất được trên đây, các ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó, và biên dạng trích xuất được được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích được tải bằng VK-9710 theo kiểu độ nhám đường để tính góc lệch căn quân phương. Về điều kiện chụp ảnh đối với kính hiển vi laze, vật kính được đặt ở 20 lần. Vải dệt kim nêu trên được đặt trên lam kính có vải được làm ướt bằng nước cất, vải được đẩy bằng kính đẩy (chiều dày: 0,12 đến 0,17 mm) từ phía trên, nước cất dư được loại bỏ, và tiếp theo các ảnh được chụp từ phía trên kính đẩy. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 7, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Đối với vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 sản xuất được trên đây, các ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính góc lệch căn quân phương theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5, sau khi để lộ bề mặt trong của nó bằng cách xé xơ rỗng theo chiều dọc của xơ, các ảnh của bề mặt trong được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính góc lệch căn quân phương theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với các hạt của Ví dụ so sánh 6, sau khi tách hạt, các ảnh của bề mặt hạt được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng

với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính góc lệch căn quân phương theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với các hạt của Ví dụ so sánh 7, sau khi tách hạt, các ảnh của bề mặt hạt được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi laze (Ultra-Depth Color 3D Dimensional Measurement Microscope VK-9710, do hãng KEYENCE Corp. sản xuất), và biên dạng trong ảnh thu được được trích xuất theo chiều dài lấy mẫu 50 μm (tương ứng với 1) theo hướng đường trung bình của nó để tính góc lệch căn quân phương trung tâm theo cách tương tự như Ví dụ 1. Bảng 2 thể hiện giá trị trung bình của các kết quả trong chính trường quan sát.

(4) Đo Lượng điện tích dương

(Các ví dụ 1 đến 7, các ví dụ so sánh 1 đến 7)

Lượng điện tích dương được bao gồm trong vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 được xác định bằng chuẩn độ ngược axit-bazơ. Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 được thêm 50 mL nước natri hydroxit 6M vào bình thu hồi 200-mL, và dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút. Vải dệt kim được lọc qua giấy lọc. Tiếp theo, vải dệt kim đã lọc được thêm vào 50 mL nước trao đổi ion, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút và lọc qua giấy lọc. Thêm vải dệt kim vào nước trao đổi ion và lọc vải dệt kim được lặp lại cho đến khi độ pH của nước trao đổi ion đạt đến 7,0 để thu được vải dệt kim đã loại muối. Sau khi vải dệt kim đã loại muối được để yên ở 80°C trong điều kiện áp suất thường trong 48 giờ, 1,0 g vải dệt kim đã sấy khô và 30 mL axit clohydric 0,1 M được thêm vào vật chứa polypropylen và dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút. Sau khi khuấy, 5 mL dung dịch riêng lẻ được rút và được chuyển vào vật chứa polypropylen. Tiếp theo, 0,1 mL

dung dịch nước natri hydroxit 0,1 M được thêm bằng cách nhỏ giọt vào dung dịch thu được. Sau khi thêm bằng cách nhỏ giọt, dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút, và độ pH của dung dịch được đo. Công đoạn thêm bằng cách nhỏ giọt 0,1 mL dung dịch nước natri hydroxit 0,1 M tiếp theo là khuấy 10 phút và đo độ pH, được lặp lại 100 lần theo cách tương tự. Lượng dung dịch nước natri hydroxit 0,1 M được thêm bằng cách nhỏ giọt khi độ pH của dung dịch vượt quá 8,5 được coi là hiệu giá / 1,0 g. Bằng cách sử dụng hiệu giá / 1,0 g và Phương trình 4 sau, lượng điện tích dương của vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 được tính. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Lượng điện tích dương / 1 g Trọng lượng khô (mmol/g) = {Lượng chất lỏng axit clohydric 0,1 M thêm vào (30 mL) / Lượng chất lỏng axit clohydric rút ra (5 mL)} × Hiệu giá / 1,0 g (mL/g) × Nồng độ dung dịch nước natri hydroxit (0,1 M)

Phương trình 4

Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 7, các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 1 đến 3, vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5, các hạt của Ví dụ so sánh 6 và các hạt của Ví dụ so sánh 7, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

[0081]

(5) Đo Tỷ lệ loại bỏ Phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, Phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, Bạch cầu hạt đã hoạt hóa, và Tế bào mono đã hoạt hóa

(Các ví dụ 1 đến 7)

Các đĩa, có đường kính 1 cm, cắt ra từ các vải dệt kim được

tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa đối với Ví dụ 1 được gói bằng cách xếp chồng chúng trong cột hình trụ có cửa nạp dung dịch và cửa xả dung dịch ở trên cùng và dưới cùng (đường kính trong 1 cm x chiều cao 1,2 cm, thể tích trong 0,94 cm³, đường kính ngoài 2 cm, làm bằng polycarbonat), nhờ đó tạo ra cột bao gồm các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa đối với Ví dụ 1. LPS được thêm vào máu của người tự nguyện khỏe mạnh để trở thành 70 EU/mL, máu thu được được lắng và được hoạt hóa trong các điều kiện gồm ở 65 rpm, ở 37°C, trong 30 phút trong bể nước, máu đã hoạt hóa được đi qua cột ở lưu lượng 0,63 mL/min bằng cách sử dụng bơm, và các mẫu máu được lấy tại cửa nạp và cửa xả của cột. Mẫu từ cửa nạp của cột được lấy từ máu đã được ngâm trong bể nước. Giả định rằng thời gian khi máu chảy vào cột là tại thời điểm 0 phút, mẫu máu từ cửa xả của cột được lấy từ máu đã đi qua cột trong 3,5 đến 6,5 phút. Kháng nguyên bề mặt tế bào của các mẫu thu được sau khi máu đi qua cột được nhuộm bằng kháng thể đã đánh dấu huỳnh quang được thể hiện trong Bảng 1, và tiếp theo các mẫu được tán huyết bằng cách sử dụng VersaLyse, để yên, tiếp theo được làm lạnh trên băng, và được bảo quản ở chỗ tối, tiếp theo là nhanh chóng đo số lượng tế bào chứa trong mỗi mẫu. Trong trường hợp này, 7-AAD Viability Staining Solution (Biolegend) được sử dụng để phân biệt các tế bào sống, và Flow Count (BECKMAN COULTER) được sử dụng để đếm số lượng tế bào. Để đo, phép đo đếm tế bào theo dòng chảy (BD Cytometer Setup and Tracking Beads (Becton, Dickinson and Company)) được sử dụng. Để phân tích, phần mềm BD FACS Diva Version 6.1.3 (Becton, Dickinson và Company) hoặc FLOWJO (Tomy Digital Biology Co., Ltd.) được sử dụng. Nồng độ của phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, bạch cầu hạt đã hoạt hóa, và tế bào mono đã hoạt hóa được tính, tiếp theo là tính các tỷ lệ loại bỏ tương ứng trước khi đi vào và sau khi đi ra khỏi cột, bằng cách sử dụng Phương trình 5 đến Phương trình 8 sau. Cột được tạo ra mà không có vải dệt kim được sử dụng làm cột rỗng, và thử nghiệm máu đi qua giống như thử nghiệm được mô tả trên đây được thực hiện

để thu được mỗi tỷ lệ loại bỏ, mà được sử dụng làm tỷ lệ loại bỏ đối với mỗi thành phần trong cột rỗng, và tỷ lệ của khả năng loại bỏ so với cột rỗng được tính theo Phương trình 9 đến Phương trình 12 sau. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Tỷ lệ loại bỏ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa (%) = $\{(\text{Nồng độ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) - (\text{Nồng độ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tại phía cửa xả của cột})\} / (\text{Nồng độ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) \times 100$

Phương trình 5

Tỷ lệ loại bỏ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa (%) = $\{(\text{Nồng độ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) - (\text{Nồng độ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tại phía cửa xả của cột})\} / (\text{Nồng độ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) \times 100$

Phương trình 6

Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu hạt đã hoạt hóa (%) = $\{(\text{Nồng độ bạch cầu hạt đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) - (\text{Nồng độ bạch cầu hạt đã hoạt hóa tại phía cửa xả của cột})\} / (\text{Nồng độ bạch cầu hạt đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) \times 100$

Phương trình 7

Mô kế

Tỷ lệ loại bỏ tế bào mono đã hoạt hóa (%) = $\{(\text{Nồng độ tế bào mono đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột}) - (\text{Nồng độ tế bào mono đã hoạt hóa tại phía cửa xả của cột})\} / (\text{Nồng độ tế bào mono đã hoạt hóa tại phía cửa nạp của cột})$

$\times 100$

Phương trình 8

Khả năng loại bỏ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa (Tỷ lệ với cột rỗng) = Tỷ lệ loại bỏ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa trong mỗi Ví dụ (%) / Tỷ lệ loại bỏ phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu

đã hoạt hóa trong cột rỗng (%)

Phương trình 9

Khả năng loại bỏ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa (Tỷ lệ với cột rỗng) = Tỷ lệ loại bỏ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa trong mỗi Ví dụ (%) / Tỷ lệ loại bỏ phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa trong cột rỗng (%)

Phương trình 10

Khả năng loại bỏ bạch cầu hạt đã hoạt hóa (Tỷ lệ với cột rỗng) = Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu hạt đã hoạt hóa trong mỗi Ví dụ (%) / Tỷ lệ loại bỏ bạch cầu hạt đã hoạt hóa trong cột rỗng (%)

Phương trình 11

Khả năng loại bỏ tế bào mono đã hoạt hóa (Tỷ lệ với cột rỗng) = Tỷ lệ loại bỏ tế bào mono đã hoạt hóa trong mỗi Ví dụ (%) / Tỷ lệ loại bỏ tế bào mono đã hoạt hóa trong cột rỗng (%)

Phương trình 12

Bảng 1

Tên kháng thể	Hãng sản xuất	Catalô
APC Mouse Anti-Human CD11b (activated)	BioLegend	301410
PE/Cy7 Mouse Anti-Human CD14	BioLegend	556619
BV510 Mouse Anti-Human CD45	BioLegend	304036
BV421 Mouse Anti-Human CD62P	BioLegend	304926
FITC Mouse Anti-Human CD66b	BioLegend	557749
APC Mouse IgG1 Isotype Control	BD Biosciences	340442
PE/Cy7 Mouse IgG2a Isotype Control	BioLegend	400232
BV510 Mouse IgG1 Isotype Control	BioLegend	400172
BV421 Mouse IgG1 κ , Isotype Control	BioLegend	400158
FITC Mouse IgM Isotype Control	BD Biosciences	349041

Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 7, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Các đĩa, đường kính 1 cm, cắt ra từ các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa đối với Ví dụ so sánh 1 được gói bằng cách xếp chồng chúng trong cột hình trụ có cửa nạp dung dịch và cửa xả dung dịch ở trên cùng và dưới cùng (đường kính trong 1 cm $\times$ chiều cao 1,2 cm, thể tích trong 0,94 cm³, đường kính ngoài 2 cm, làm bằng polycacbonat), nhờ đó tạo ra cột bao gồm các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa đối với Ví dụ so sánh 1. Nồng độ của phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, bạch cầu hạt đã hoạt hóa, và tế bào mono đã hoạt hóa được tính theo cách tương tự như Ví dụ 1, tiếp theo là tính tỷ lệ của mỗi khả năng loại bỏ so với cột rỗng, bằng cách sử dụng Phương trình 5 đến Phương trình 12 trên đây. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với sepXiris®, xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5 được cắt thành các xơ 10 cm $\times$ 157 để tạo môđun mini. Nồng độ của phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiêu cầu đã hoạt hóa, bạch cầu hạt đã hoạt hóa, và tế bào mono đã hoạt hóa được tính theo cách tương tự như Ví dụ 1, tiếp theo là tính tỷ lệ của mỗi khả năng loại bỏ so với cột rỗng, bằng cách sử dụng Phương trình 5 đến Phương trình 12 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với CytoSorb®, 1.13 mL hạt của Ví dụ so sánh 6 được lấy ra để tạo môđun mini. Nồng độ của phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, bạch cầu hạt đã hoạt hóa, và tế bào mono đã hoạt hóa được tính theo cách tương tự như Ví dụ 1, tiếp theo là tính tỷ lệ của mỗi khả năng loại bỏ so với cột rỗng, bằng cách sử dụng Phương trình 5 đến Phương trình 12 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với Adacolumn®, 1,63 g hạt của Ví dụ so sánh 7 được lấy ra để tạo môđun mini. Nồng độ của phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, bạch cầu hạt đã hoạt hóa, và tế bào mono đã hoạt hóa được tính theo cách tương tự như Ví dụ 1, tiếp theo là tính tỷ lệ của mỗi khả năng loại bỏ so với cột rỗng, bằng cách sử dụng Phương trình 5 đến Phương trình 12 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

(6) Đo Tỷ lệ loại bỏ IL-6

(Các ví dụ 1 đến 7)

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 được cắt thành đĩa có đường kính 6 mm, 4 đĩa được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL huyết thanh thai bò (sau đây, FBS) mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-6 là 2000 pg/mL được bổ sung vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-6 bằng cách sử dụng Phương trình 13. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Tỷ lệ loại bỏ IL-6 (%) = {(nồng độ của IL-6 trước khi trộn bằng đảo ngược) - (nồng độ của IL-6 sau khi trộn bằng đảo ngược)} / (nồng độ của IL-6 trước khi trộn bằng đảo ngược) × 100

Phương trình 13

Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 7, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 được cắt thành đĩa có đường kính 6 mm, 4 đĩa được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-6 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-6 bằng cách sử dụng Phương trình 13 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với sepXiris®, xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5 được cắt theo chiều dài 50 cm, và xơ đã cắt được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-6 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 bên trong đó được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-6 bằng cách sử dụng Phương trình 13 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với CytoSorb®, 50 µL hạt của Ví dụ so sánh 6 được lấy vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-6 là 2000

pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 bên trong đó được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-6 bằng cách sử dụng Phương trình 13 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với Adacolumn®, 75 mg hạt của Ví dụ so sánh 7 được lấy vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-6 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 bên trong đó được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-6 bằng cách sử dụng Phương trình 13 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(7) Đo Tỷ lệ loại bỏ IL-8

(Các ví dụ 1 đến 7)

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 được cắt thành đĩa có đường kính 6 mm, 4 đĩa được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL huyết thanh thai bò (sau đây, FBS) mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-8 là 2000 pg/mL được bổ sung vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-8 bằng cách sử dụng Phương trình 14 sau. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

$$\text{Tỷ lệ loại bỏ IL-8 (\%)} = \{(\text{nồng độ của IL-8 trước khi trộn bằng đảo ngược}) - (\text{nồng độ của IL-8 sau khi trộn bằng đảo ngược})\} / (\text{nồng độ của IL-8 trước khi trộn bằng đảo ngược}) \times 100$$

Phương trình 14

Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 6, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện

trong Bảng 4.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 được cắt thành đĩa có đường kính 6 mm, 4 đĩa được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-8 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-8 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-8 bằng cách sử dụng Phương trình 14 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với sepXiris®, xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5 được cắt theo chiều dài 50 cm, xơ đã cắt được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-8 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-8 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-8 bằng cách sử dụng Phương trình 14 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với CytoSorb®, 50 µL hạt của Ví dụ so sánh 6 được lấy vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-8 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại

của IL-8 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-8 bằng cách sử dụng Phương trình 14 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với Adacolumn®, 75 mg hạt của Ví dụ so sánh 7 được lấy vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của IL-8 là 2000 pg/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-8 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ IL-8 bằng cách sử dụng Phương trình 14 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

[0086]

(8) Đo tỷ lệ loại bỏ HMGB-1

(Các ví dụ 1 đến 7)

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ 1 được cắt thành đĩa có đường kính 6 mm, 4 đĩa được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL huyết thanh thai bò (sau đây, FBS) mà được điều chế sao cho nồng độ của HMGB-1 là 100 ng/mL được bổ sung vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của IL-6 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 bằng cách sử dụng Phương trình 15. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 (%) = {(nồng độ của HMGB-1 trước khi trộn bằng đảo ngược) - (nồng độ của HMGB-1 sau khi trộn bằng đảo ngược)} / (nồng độ của HMGB-1 trước khi trộn bằng đảo ngược) × 100 Phương trình 15

Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 2 đến 6, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Các ví dụ so sánh 1 đến 4)

Vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 1 được cắt thành đĩa có đường kính 6 mm, 4 đĩa được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của HMGB-1 là 100 ng/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của HMGB-1 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 bằng cách sử dụng Phương trình 15 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4. Đối với các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ so sánh 2 và 3, và vải dệt kim đối chứng tetraetylenpentamin-p-clophenyl đối với Ví dụ so sánh 4, các công đoạn tương tự được thực hiện. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 5)

Đối với sepXiris®, xơ rỗng của Ví dụ so sánh 5 được cắt theo chiều dài 50 cm, xơ đã cắt được đặt vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của HMGB-1 là 100 ng/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của HMGB-1 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 bằng cách sử dụng Phương trình 15 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 6)

Đối với CytoSorb®, 50 µL hạt của Ví dụ so sánh 6 được lấy vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của HMGB-1 là 100 ng/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong một giờ trong thiết bị ủ ở 37°C, và tiếp theo nồng độ còn lại của HMGB-1 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 bằng

cách sử dụng Phương trình 15 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(Ví dụ so sánh 7)

Đối với Adacolumn®, 75 mg hạt của Ví dụ so sánh 7 được lấy vào vật chứa polypropylen. 1 mL FBS mà được điều chế sao cho nồng độ của HMGB-1 là 100 ng/mL tương tự được thêm vào vật chứa này, hỗn hợp thu được được trộn bằng cách đảo ngược trong hai giờ trong thiết bị ủ ở 37 °C, và tiếp theo nồng độ còn lại của HMGB-1 được đo bằng ELISA, do đó tính được tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 bằng cách sử dụng Phương trình 15 trên đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

(9) Đánh giá về tác dụng ức chế sự giảm chức năng phổi (P/F)

(Các ví dụ 1 đến 6, các ví dụ so sánh 1 đến 7)

Tác dụng ức chế sự giảm chức năng phổi (P/F) được đánh giá, bằng cách sử dụng thỏ, qua mẫu ARDS được tạo ra bằng cách dùng qua đường trong khí quản HCl và LPS (Tham khảo: Japan Geriatrics Society Journal, Vol. 30, 1032-1038 (1993)). Trước hết, sau khi cảm ứng gây mê nhờ dùng qua đường trong tĩnh mạch 30 mg/kg pentobarbital natri (25 mg/mL, NACALAI TESQUE, INC.), thỏ đực NZW (thể trọng: 3 đến 3,5 kg) được cạo ở cổ và bụng. Sau khi tiêm dưới da lidocain (Xylocaine Injection 0.5 %, AstraZeneca K.K.), khí quản được mở từ cổ. Ống thông khí quản (16Fr, Terumo Corporation) được luồn vào và được cố định vào khí quản. Máy thở (EVITA 300, Draeger Medical Japan LTD.) được sử dụng để thực hiện thông khí. Điều kiện thông khí được điều tiết bằng cách đo các thông số khí huyết của máu lấy từ động mạch cảnh với PEEP được áp dụng qua i-STAT (hộp CG4+, ABBOTT JAPAN CO., LTD.) và thay đổi số lần thông khí sao cho các số đo (các giá trị được hiệu chỉnh theo thân nhiệt) trước khi dùng HCl và LPS nằm trong giới hạn pCO₂ từ 35 đến 45 mmHg. Nồng độ oxy hít vào được đặt đến 100 %, và sau khi đặt điều kiện thông khí, việc đánh giá thiết bị thử nghiệm được bắt đầu. Trong quá trình đánh giá, điều kiện thông khí không được thay đổi. Dịch truyền

gồm 0,06 mg/kg/hr vecuroni hòa tan trong nước muối thường (VECURONIUM 4 mg để tiêm tĩnh mạch: Fuji Pharma, Co., Ltd., nước muối thường: Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) được dùng bằng cách truyền liên tục 2 mL/kg/hr. Dịch truyền còn được nối với bơm truyền (55-1111, HARVARD APPARATUS, INC.) qua van ba cửa để đến đường gây mê duy trì. Về gây mê duy trì, pentobarbital (12,5 mg/mL, NACALAI TESQUE, INC.) được dùng bằng cách truyền liên tục 2 đến 8 mg/kg/hr (giảm hoặc tăng theo tình trạng của động vật). ARDS được cảm ứng bằng cách dùng qua đường trong khí quản 2 mL/kg HCl 0,04 N, và bằng cách dùng qua đường trong khí quản 3 mL/kg LPS 0,05 mg/kg ở 30 phút sau khi dùng HCl. Giả định rằng thời điểm mà tại đó LPS được dùng được coi là thời điểm 0 giờ, tác dụng ức chế sự giảm chức năng phổi (P/F) được đánh giá từ P/F ở 6 giờ sau khi dùng. Đối với các ví dụ 1 đến 6 và Các ví dụ so sánh 1 đến 4, các vải dệt kim được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho các ví dụ 1 đến 6 và Các ví dụ so sánh 1 đến 3 và vải dệt kim đối chứng được tetraetylenpentamin-p-clophenyl hóa dùng cho Ví dụ so sánh 4 sản xuất được bằng các quy trình trên đây mỗi loại được gói trong mỗi cột mini hình trụ có thể tích gói 11 cm³ (chiều cao gói: 4,7 cm, đường kính gói: 1,9 cm) để sản xuất các cột để điều trị ARDS đối với các động vật mẫu. Đối với Ví dụ so sánh 5, sepXiris® được sử dụng để tạo ra cột mini có diện tích màng 750 cm² (chiều dài hiệu quả: 10 cm). Đối với Ví dụ so sánh 6, CytoSorb® được sử dụng để tạo ra cột mini có lượng gói hạt 13,5 mL (chiều cao gói: 4,7 cm, đường kính gói: 1,9 cm). Đối với Ví dụ so sánh 7, Adacolumn® được sử dụng để tạo ra cột mini có lượng gói hạt 19,6 g (chiều cao gói: 4,7 cm, đường kính gói: 1,9 cm). Mỗi cột được rửa bằng nước muối thường, và sau khi mỗi heparin, mỗi cột được thực hiện ở lưu lượng 5 mL/min cho thở đã được cảm ứng bằng ARDS ngay sau khi dùng qua đường trong khí quản LPS, và chức năng phổi (P/F) được đánh giá ở 6 giờ sau khi dùng. Kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 4. Về đánh giá hiệu quả, khi giá trị P/F là lớn hơn 300, cột được xác định là hiệu quả, và khi giá trị P/F là 300 hoặc nhỏ hơn, cột được xác định là không hiệu

quả do giá trị này nằm trong tiêu chuẩn ARDS (giá trị chuẩn ARDS theo định nghĩa Berlin, Tham khảo: JAMA. 2012; 307 (23): 2526-2533).

Bảng 2

	Độ nhám trung bình đường trung tâm Ra [μm]	Tỷ lệ chiều dài mở rộng Rlr [-]	Góc lệch căn quân phương [°]	Lượng điện tích dương [mmol/g]
Ví dụ 1	2,33	5,88	73,6	1,05
Ví dụ 2	2,93	4,30	80,2	2,61
Ví dụ 3	2,11	6,06	55,2	0,52
Ví dụ 4	3,41	6,80	78,0	0,84
Ví dụ 5	3,29	6,02	67,4	0,64
Ví dụ 6	3,10	6,30	62,8	0,51
Ví dụ 7	6,50	6,90	84,3	2,58
Ví dụ so sánh 1	1,52	3,86	38,1	2,85
Ví dụ so sánh 2	1,21	2,90	14,8	0,54
Ví dụ so sánh 3	1,86	7,42	26,0	0,16
Ví dụ so sánh 4	1,25	3,68	35,4	0,00
Ví dụ so sánh 5	0,08	1,04	11,3	0,12
Ví dụ so sánh 6	1,87	2,33	47,2	0,00
Ví dụ so sánh 7	1,92	2,78	38,0	0,00

Bảng 3

	Khả năng loại bỏ tế bào máu (Tỷ lệ với cột rỗng)			
	Phức chất bạch cầu hạt đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa	Phức chất tế bào mono đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa	Bạch cầu hạt đã hoạt hóa	Tế bào mono đã hoạt hóa
Ví dụ 1	3,4	2,6	2,3	2,6
Ví dụ 2	5,1	4,3	2,4	3,5
Ví dụ 3	4,3	3,2	1,1	1,9
Ví dụ 4	4,5	3,3	1,4	2,2
Ví dụ 5	3,8	2,6	2,3	1,9
Ví dụ 6	3,4	3,0	4,0	4,3
Ví dụ 7	3,4	2,5	1,3	2,1
Ví dụ so sánh 1	1,7	1,5	1,7	1,1
Ví dụ so sánh 2	1,3	0,9	1,2	0,5
Ví dụ so sánh 3	1,5	1,6	1,5	1,1
Ví dụ so sánh 4	1,8	1,3	1,8	0,9
Ví dụ so sánh 5	0,0	0,0	0,0	0,0
Ví dụ so sánh 6	1,2	0,8	1,1	0,6
Ví dụ so sánh 7	1,1	1,2	0,9	0,8

Bảng 4

	Tỷ lệ loại bỏ IL-6 [%]	Tỷ lệ loại bỏ IL-8 [%]	Tỷ lệ loại bỏ HMGB-1 [%]	Hiệu quả ức chế sự giảm chức năng phổi (Giá trị P/F sau 6 giờ)
Ví dụ 1	36	42	41	421
Ví dụ 2	43	35	48	476
Ví dụ 3	28	33	32	348
Ví dụ 4	35	40	39	322
Ví dụ 5	26	23	29	338
Ví dụ 6	22	34	26	376
Ví dụ 7	41	34	45	-
Ví dụ so sánh 1	15	22	20	260
Ví dụ so sánh 2	24	36	27	197
Ví dụ so sánh 3	28	20	31	240
Ví dụ so sánh 4	0	0	0	112
Ví dụ so sánh 5	22	16	25	204
Ví dụ so sánh 6	12	13	16	258
Ví dụ so sánh 7	0	0	0	113

Dựa trên kết quả của các thí nghiệm trên đây, phát hiện ra rằng các sản phẩm hiện có (ví dụ, sepXiris®) chỉ loại bỏ các cytokin viêm không có hiệu quả để điều

trị các bệnh hô hấp, và vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa theo sáng chế có thể loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa với hiệu quả cao và hữu hiệu để điều trị các bệnh hô hấp, đặc biệt là để điều trị ARDS.

Khả năng ứng dụng công nghiệp

Cột dùng để loại bỏ các thành phần máu theo sáng chế có khả năng loại bỏ các phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, và do đó có thể được sử dụng làm cột tuần hoàn ngoài cơ thể để điều trị các bệnh hô hấp, cụ thể là để điều trị ARDS.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vật liệu dùng để loại bỏ phức chất bạch cầu đã hoạt hóa-tiểu cầu đã hoạt hóa, vật liệu là chất mang không tan trong nước mà bề mặt của chất mang có gắn (các) hợp chất có nhóm chức mang điện,

trong đó tỷ lệ chiều dài mở rộng của bề mặt đã nêu nằm trong khoảng từ 4 đến 7;

trong đó độ nhám trung bình theo đường trung tâm của bề mặt đã nêu nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μm ; và

trong đó góc lệch căn quân phương của bề mặt đã nêu nằm trong khoảng từ 50 đến 85°;

tỷ lệ chiều dài mở rộng, độ nhám trung bình theo đường trung tâm và góc lệch căn quân phương được đo bằng các phương pháp của phần mô tả.

2. Vật liệu dùng để loại bỏ theo điểm 1, trong đó giá trị tuyệt đối của lượng điện tích của (các) nhóm chức nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 mmol /g trọng lượng khô của chất mang không tan trong nước đã nêu.

3. Vật liệu dùng để loại bỏ theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nhóm chức mang điện đã nêu là nhóm amino.

4. Vật liệu dùng để loại bỏ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất mang không tan trong nước đã nêu ở dạng xơ, và xơ có đường kính xơ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 μm .

5. Vật liệu dùng để loại bỏ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất mang không tan trong nước đã nêu bao gồm một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm gồm polystyren, polysulfon, và polyetesulfon.

6. Cột tinh chế máu, cột này bao gồm vật liệu dùng để loại bỏ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

1/2

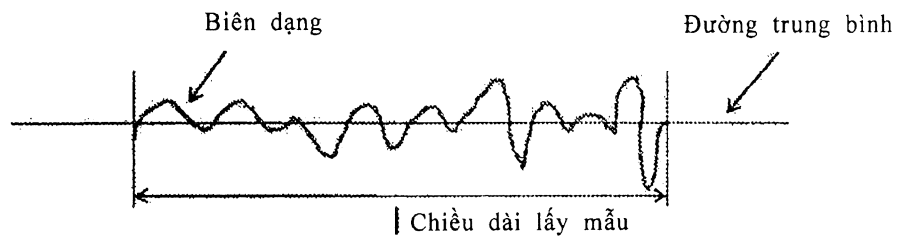


Fig.1

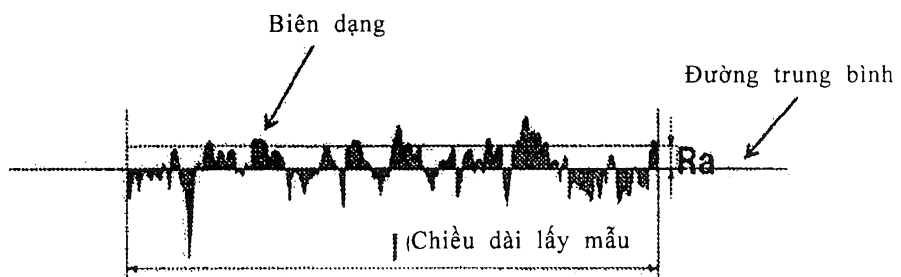


Fig.2

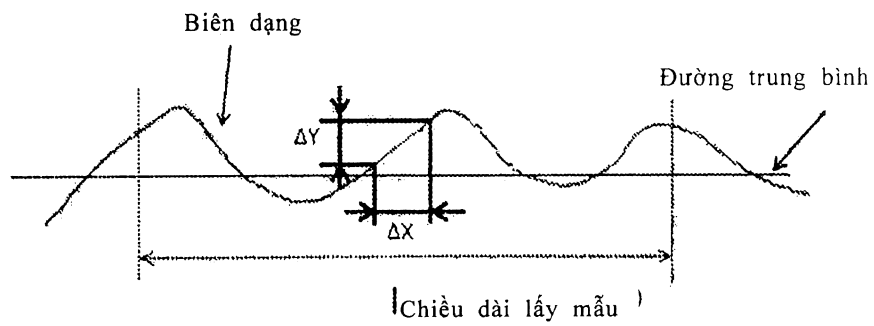
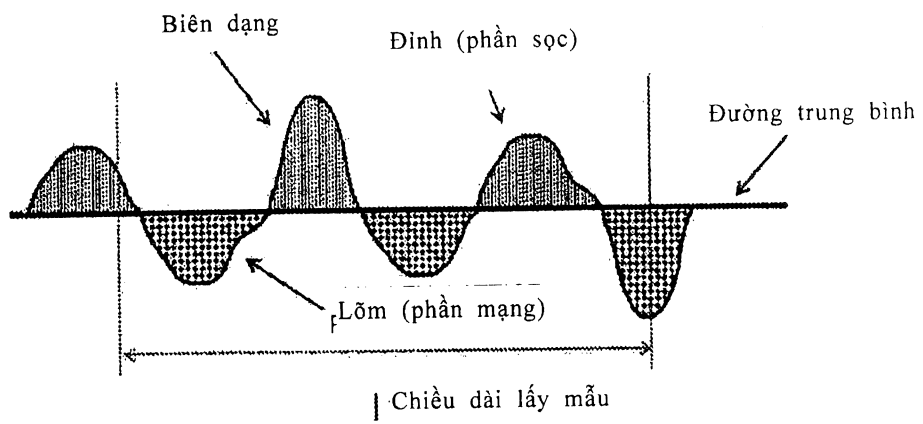


Fig.3

**Fig.4**