

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, А.А. Балдин, Э.Г. Балдина,
В.А. Лузанов, О.О. Денисенко

УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ РАСТВОРОВ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕКОВЫХ МЕМБРАН

Аннотация

Создана система ультрафильтрации вязких растворов на основе трековых мембран для биологических и медицинских применений. Система включает в себя фильтрующую ячейку и набор аттестованных сменных фильтров с порами различных диаметров. Преимуществами данной системы являются строго контролируемые параметры фильтрации, практически 100%-ная селективность по размерам фильтруемых объектов и высокая производительность. Изучены режимы фильтрации, и показана возможность получения фильтратов производных целлюлозы с заданными характеристиками. Разработанный комплекс мер метрологического контроля позволяет адаптировать данную технологию к любым неагрессивным растворам полимеров с высокой вязкостью. Применение трековых мембран с заданными характеристиками для нужд медицинской техники и биологических приложений является перспективным направлением.

Введение

Трековые мембраны, представляющие собой полимерные пленки, облученные пучком ускоренных ионов, а затем подвергнутые физико-химической обработке (сенсibilизации треков ультрафиолетовым излучением и травлению [1]), представляют собой уникальный материал для создания подложек и фильтров для биологических и медицинских приложений (например плазмафереза крови [2]). Отличительной особенностью трековых мембран является контролируемый размер и геометрия пор, а также число пор на единицу площади. Это позволяет достигать практически 100%-ной селективности по размерам частиц при фильтрации. В отличие от других типов фильтров, например волоконных, высокая степень селективности обеспечивается тонкими мембранами за счет надежной метрологии параметров мембран, что обеспечивает значительные преимущества при фильтрации вязких жидкостей. Следует отметить также высокую прочность, термостойкость (возможность автоклавирования), биологическую инертность таких фильтров.

Для достижения требуемых для конкретной задачи параметров фильтрующих систем – высокой селективности малослойных фильтров при достаточной прочности – особое внимание должно быть уделено метрологическому контролю всех этапов производства трековых мембран. Технология динамического контроля параметров облучения, обеспечивающая неразрушающее измерение динамических характеристик пучка ионов с временным разрешением ~100 мкс, позволяет гарантировать однородность облучения на уровне 5 % в широком диапазоне параметров мембран [3].

Такие параметры трековых мембран, как плотность пор на единицу площади и размер пор, контролируются кроме традиционного «метода пузырька», имеющего ряд существенных ограничений, атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопией [4]. Как было отмечено в работе [4], важ-

ным параметром мембран, в частности для фильтрации вязких жидкостей, является шероховатость поверхности, которая зависит от технологии процесса производства мембраны в процессе ультрафиолетовой сенсibilизации и последующего травления.

Актуальность качественной фильтрации вязких нейтральных растворов определяется большим спросом на них в офтальмологической практике, т. к. они составляют основу так называемых протекторов тканей глаза [5]. Это и вязкоэластики для хирургии, и препараты, которые собирательно можно назвать искусственной слезой.

При этом возникает технологический барьер: вязкие растворы трудно, а иногда невозможно фильтровать через волоконные стерилизующие фильтры. Это не позволяет избавиться от микробных тел, появляющихся вследствие первичной контаминации используемой субстанции. Остаточные микробные тела после стерилизации таких вязких растворов становятся источником высокоактивных эндотоксинов, присутствие которых непереносимо.

Целью данной работы было создание фильтрующей системы и изучение режимов фильтрации высоковязких растворов двух производных целлюлозы.

Материалы и методы

Производные целлюлозы. Использовались следующие производные целлюлозы – гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ) и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (см. рис. 1).

Оба образца представляют собой мелкодисперсные порошки желтоватого (ГЭЦ) и белого (ГПМЦ) цвета. Структура молекул в растворе, полученная с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), показана на рис. 2.

Характерные размеры частиц производных целлюлозы в растворе имеют ключевое значение для выбора параметров фильтра и режимов фильтрации. Для оценки средних размеров частиц в вод-

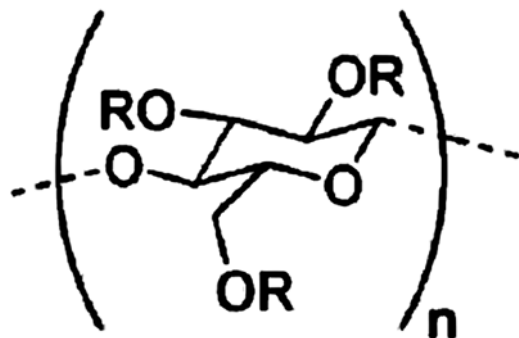


Рис. 1. Производные целлюлозы:
гидроксиэтилцеллюлоза ($R=H$ или $R=CH_2CH_2OH$) и
гидроксипропилметилцеллюлоза ($R=H$, $R=CH_3$ или
 $R=CH_2CH(OH)CH_3$)

ном растворе использовался «Nanotrack Ultra SMF150» («Microtrack Inc.»). Следует отметить, что принцип определения размеров частиц в растворе основан на измерении величины доплеровского сдвига лазерного луча, рассеивающегося на частицах, находящихся в фоновой жидкости; он дает

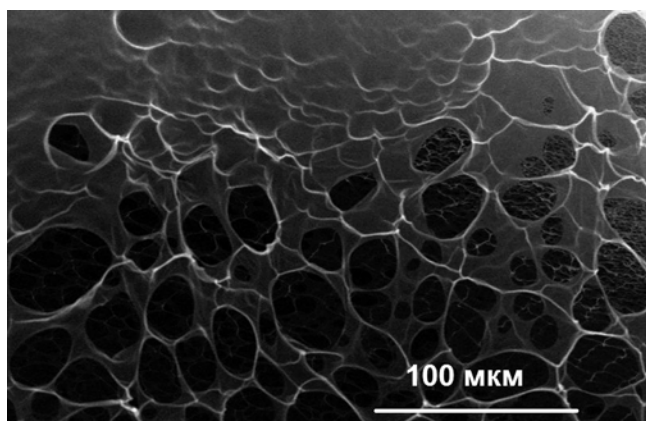
удовлетворительную точность для частиц, близких к сферическим. Поэтому для измеренных значений была сделана поправка на несферичность.

В результате средние размеры частиц ГЭЦ были оценены как $(0,6 \pm 0,3)$ мкм. Для ГПМЦ адекватная оценка по данной методике невозможна в силу того, что данный образец в водном растворе обладает слишком длинными нитевидными структурами.

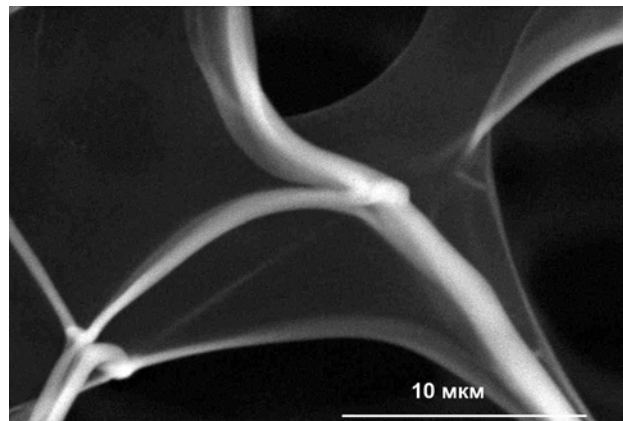
Трековые мембраны. Для использования в комплексе с разработанной фильтрующей ячейкой был изучен и аттестован набор мембран с диаметрами пор от 0,4 до 5 мкм. Такая вариация диаметров пор объясняется широким распределением размеров молекул производных целлюлозы. Для целей метрологии трековых мембран и изучения результатов фильтрации применяли сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) и атомно-силовую микроскопию (АСМ).

В таблице приведены параметры использовавшихся трековых мембран.

Характерный вид мембран показан на рис. 3. Изображения получены с помощью СЭМ с одинаковым увеличением (10000).

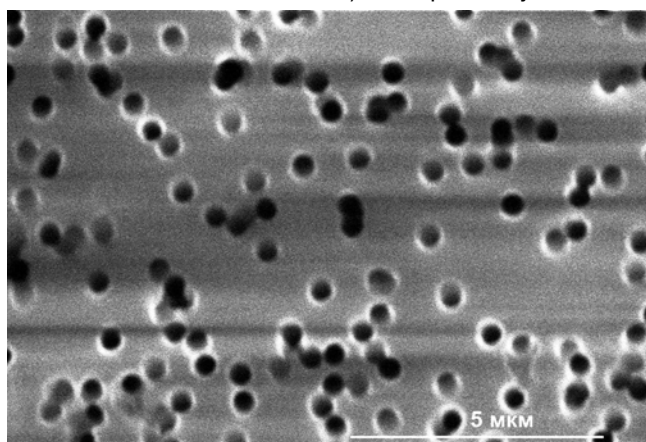


а)

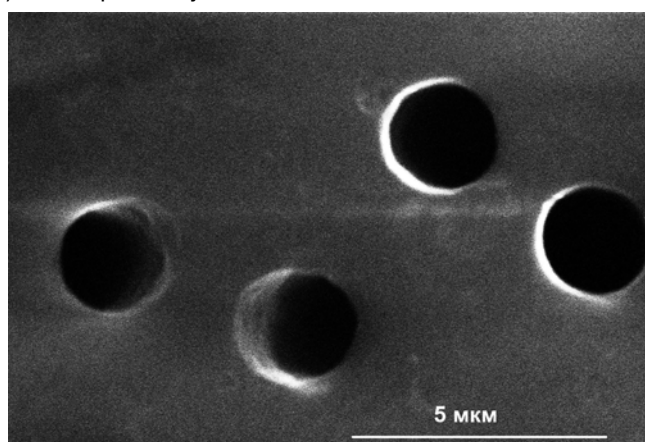


б)

Рис. 2. Изображение волокон производных целлюлозы в растворе (СЭМ):
а) 250-кратное увеличение; б) 5000-кратное увеличение



а)



б)

Рис. 3. Трековые мембраны с порами различного диаметра, использовавшиеся для фильтрации растворов (СЭМ): а) $(0,44 \pm 0,05)$ мкм; б) $(2,1 \pm 0,13)$ мкм

Таблица

Параметры трековых мембран из полиэтилентерефталата (ПЭТ)

№ п/п	Толщина мембраны, мкм	Диаметр пор, мкм	Число пор на 1 см ²	Площадь пор на 1 см ² , см ⁻²
1	23	0,44 ± 0,05	1,13·10 ⁸	0,172
2	19	0,72 ± 0,06	2,8·10 ⁷	0,114
3	23	1,0 ± 0,13	1,26·10 ⁷	0,099
4	23	2,1 ± 0,13	4,82·10 ⁶	0,167
5	23	3,0 ± 0,17	1,79·10 ⁶	0,127
6	23	4,9 ± 0,20	4,24·10 ⁵	0,080

Фильтрующая ячейка. Использовалась фильтрующая ячейка (см. рис. 4), состоящая из следующих основных элементов: корпус, стакан, система винтового уплотнения, коллекторы для ввода и вывода фильтруемых жидкостей и подачи дополнительного давления (один из коллекторов стакана оснащен дополнительным краном). Фильтрующая ячейка и элементы соединения изготовлены из химически и биологически инертных материалов (нержавеющая сталь и оргстекло). Рабочая площадь фильтрующего элемента – 11,4 см². Площадь мембранного фильтра – 16,6 см².

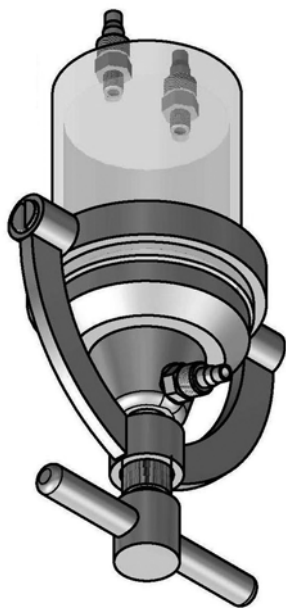


Рис. 4. Вид фильтрующей ячейки

Фильтрующая ячейка обеспечивает работу при давлении до 5 атм. без деформации сменных фильтров за счет использования высокопроницаемой фритты из пористого титана. Рекомендованный диапазон рабочих давлений 2...3 атм. Температура работы фильтрующей ячейки – до 50 °С, рекомендованная температура – 20...30 °С.

Конструкция ячейки позволяет формировать из таких ячеек каскад, содержащий фильтры с убывающим диаметром пор. На рис. 5 изображен каскад осуществляющий фильтрацию через предваритель-

ный лавсановый фильтр 11 мкм, фильтрующую ячейку с фильтром на основе трековой мембраны с порами диаметром 2 мкм и фильтрующую ячейку с осветляющим фильтром на основе трековой мембраны с порами диаметром 1 мкм.



Рис. 5. Каскад фильтрующих ячеек

Результаты

Систематическое изучение режимов фильтрации для растворов двух исследованных производных целлюлозы в дистиллированной воде и физиологическом растворе показало, что мембраны в фильтрующей ячейке сохраняют целостность и начальные размеры пор во всем диапазоне рабочих давлений от 1 до 5 атм. Рекомендованное рабочее давление было определено равным 2,5 атм.

Растворы исследованных производных целлюлозы ГЭЦ и ГПМЦ содержат частицы размерами от 2...3 до 20 мкм и более (рис. 6), присутствие которых в отфильтрованных растворах нежелательно.

Изучение поверхности мембран после фильтрации с помощью АСМ и СЭМ показало следующее. При фильтрации через фильтр с порами диаметром 0,44 мкм на поверхности мембраны образуется сплошная пленка, поры заметны слабо. На рис. 7 показана верхняя поверхность мембраны с порами диаметром 0,44 мкм после фильтрации. Видно, что с верхней стороны мембраны поры полностью закрыты, в то время как с нижней стороны поры практически чистые. При этом следует учитывать, что мембрана с порами диаметром ~0,44 мкм задерживает заметную часть молекул вещества, понижая тем самым концентрацию раствора. При увеличе-

нии диаметра пор до 1 мкм и более на поверхности наблюдаются объекты размером от 2 до 5 мкм для образца ГЭЦ и вытянутые объекты ~ 20 мкм и более для образца ГПМЦ.

В то же время мембрана с порами диаметром 1 мкм обеспечивает фильтрацию достаточного количества раствора образца ГЭЦ. Для образца ГПМЦ сравнимую фильтрационную способность обеспечивает мембрана с порами диаметром 2 мкм.

Принимая во внимание широкое распределение размеров молекул ГЭЦ и ГПМЦ, оптимальным способом фильтрации таких растворов является каскадная фильтрация с размерами пор конечного фильтра, определяемыми желательными параметрами фильтрата.

Обсуждение

Уникальные свойства трековых мембран в сочетании с надежным метрологическим контролем делают обоснованным применение трековых мембран для фильтрации вязких растворов полимеров, таких как производные целлюлозы, для целей медицинского применения.

Показана возможность получения фильтратов производных целлюлозы с заданными характеристиками, удовлетворяющими требованиям приме-

ния для изготовления вязких протекторов, в том числе для вискохирургии в офтальмологии.

Следует отметить, что возможно повышение производительности фильтрации при последовательном использовании каскада из нескольких ячеек с разными диаметрами пор, а также с помощью модификации фильтрующей системы на основе дополнительных электромеханических вибрационных воздействий. Отметим также возможность повышения подвижности рассматриваемых производных целлюлозы, а, следовательно, улучшения фильтрации за счет поляризации молекул в присутствии кислоты. Данный вопрос выходит за рамки настоящего исследования и требует отдельного рассмотрения.

Выводы

Разработанная система ультрафильтрации решает проблему фильтрации неагрессивных растворов полимеров с высокой вязкостью, являющуюся важным элементом процессов производства био- и фарматериалов. Данная система имеет ряд кардинальных преимуществ по сравнению с традиционными волоконными фильтрами, а именно строго контролируемые параметры фильтрации, практически 100%-ная селективность по размерам филь-

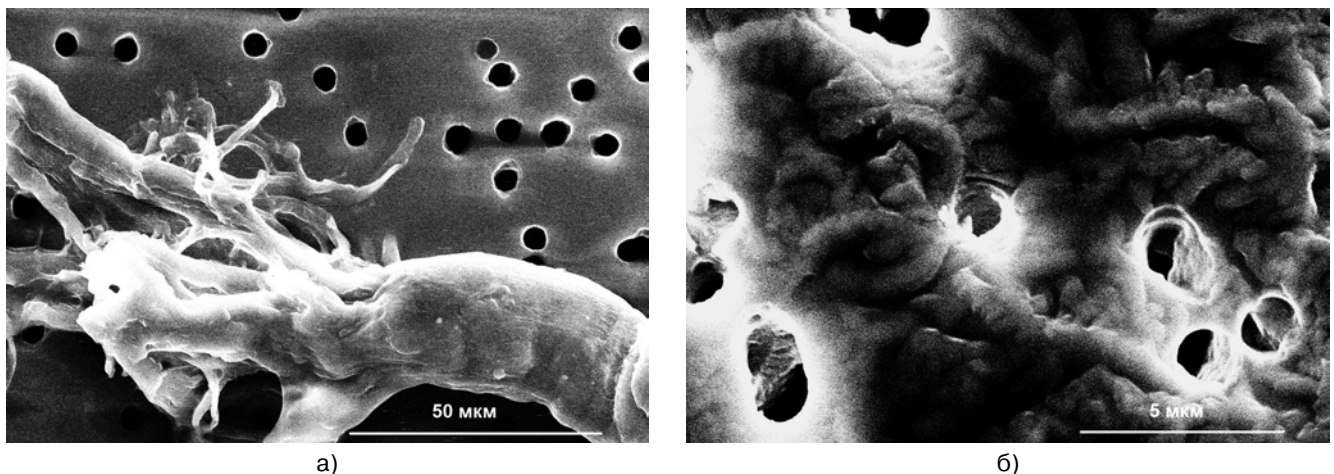


Рис. 6. Частицы ГЭЦ и ГПМЦ на трековых мембранах: а) крупные частицы, отфильтрованные с использованием мембраны с порами диаметром 5 мкм (СЭМ); б) поверхность мембраны с порами диаметром 3 мкм после фильтрации (СЭМ)

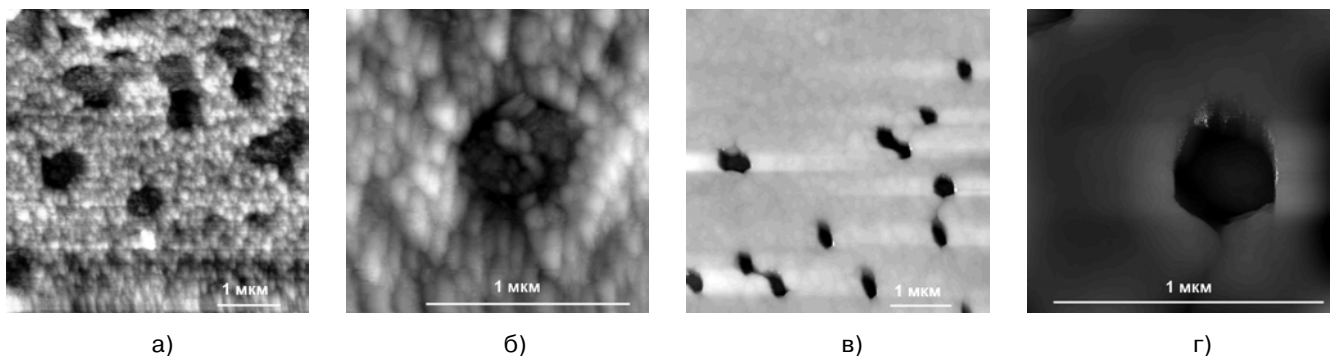


Рис. 7. Поверхность мембраны с порами диаметром 0,44 мкм после фильтрации (АСМ): а), б) верх мембраны; в), г) низ мембраны

труемых объектов и достаточно высокая производительность, которые достигаются за счет использования малослойных фильтров на основе трековых мембран.

Разработанная система фильтрации в настоящее время используется в производстве протекторов тканей глаза.

Применение трековых мембран на основе полиэтилентерефталатных пленок с заданными характеристиками для очистки высоковязких растворов производных целлюлозы показало свою эффективность для производства этих материалов медицинского назначения.

Разработанный авторами комплекс мер метрологического контроля параметров фильтров и фильтратов позволяет адаптировать данную технологию к любым неагрессивным растворам полимеров с высокой вязкостью.

Разработанная система фильтрации может быть применена для фильтрации биологических жидкостей с прецизионным разделением фракций по размерам объектов от менее 0,1 мкм до нескольких микрометров.

Список литературы:

1. Акименко С.Н., Мамонова Т.И., Орелович О.Л., Маева Я., Йошида М., Апель П.Ю. Свойства трековых мембран на основе полиэтиленнафталата // ВИНТИ. Сер. «Критические технологии». Мембраны. 2002. № 15. С. 21-28.
2. Кудояров М.Ф., Возняковский А.П., Басин Б.Я. Трековые мембраны: получение, применение в медицине и перспективы // Российские нанотехнологии. 2007. Т. 2. № 1-10. С. 90-95.
3. Балдин А.А., Балдина Э.Г. Динамический контроль и оптимизация процесса облучения трековых мембран // Российские нанотехнологии. 2009. Т. 4. № 9-10. С. 54-62.

4. Балдин А.А., Балдина Э.Г., Вережкин А.А. Атомно-силовая и электронная микроскопия для контроля параметров трековых мембран на основе полиэтилентерефталатных пленок // Принято к публикации в журнале «Российские нанотехнологии». 2010.
5. Анисимов С.И. Патолофизиологическая характеристика применения биоматериалов и вискоэластичных препаратов при хирургическом лечении глаукомы / Автореферат докт. мед. наук. – М., 2007. 48 с.

Сергей Игоревич Анисимов,
д-р мед. наук, генеральный директор,
ООО «Дубна-Биофарм»,

г. Дубна, Московская обл.,

Светлана Юрьевна Анисимова,

д-р мед наук, профессор,

генеральный директор,

Глазной центр «Восток-Прозрение»,

г. Москва,

Антон Александрович Балдин,

д-р физ.-мат. наук, директор,

Элина Георгиевна Балдина,

ведущий научный сотрудник,

Владимир Александрович Лузанов,

ведущий специалист,

Институт перспективных исследований,

университет «Дубна»,

Ольга Олеговна Денисенко,

химик-технолог,

ООО «Дубна-Биофарм»,

г. Дубна, Московская обл.,

e-mail: e.baldina@mail.ru

Ю.Е. Гарипова, Р.Г. Хафизов

ОБРАБОТКА ДИНАМИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация

Представлена аналитическая модель динамического изображения предстательной железы, формируемого при выполнении трансуретральной резекции предстательной железы. Разработана структура системы обработки динамических изображений для определения координат перемещения резектоскопа в теле простаты. Предложена методика траекторной обработки динамических изображений. Выполнен анализ системы обработки динамических изображений.

Введение и постановка задачи

Технологический прогресс в разработке нового медицинского инструментария и оборудования, а также совершенствование диагностических методов способствовали созданию множества методик, позволяющих выполнять хирургические вмешательства по малоинвазивной технологии. Однако зачастую выполнение операций по технологии минидоступа осложнено отсутствием достаточной видимости картины оперируемого поля. Поэтому

задача навигации в мягких тканях сегодня является актуальной. В зависимости от операции, структуры и материала инструментов, используемых при ее выполнении, применяют несколько методов слежения за хирургическим инструментом непосредственно в момент хирургического вмешательства. Выбор метода зависит от характера выполняемой операции, возможности применения того или иного физического воздействия.

Система навигации в мягких тканях предполагает сбор данных в несколько этапов [1]-[4]: предо-