



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012155997/05, 24.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.12.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.12.2012

(45) Опубликовано: 10.06.2014 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2325944 C1, 10.06.2008. RU 2235583 C1, 10.09.2004. RU 2284213 C2, 27.09.2006. RU 2440840 C1, 27.01.2012. RU 2062642 C1, 27.06.1996. RU 2056151 C1, 20.03.1996. RU 2056917 C1, 27.03.1996. RU 2220762 C1, 10.01.2004. US 20100018852 A1, 28.01.2010. US 7597815 A1, 06.10.2009

Адрес для переписки:

111250, Москва, ул. Авиамоторная, 53, ЗАО
"Патентный поверенный" Андрущак Г.Н.

(72) Автор(ы):

Егоров Сергей Викторович (RU),
Королев Александр Анатольевич (RU),
Кононов Владимир Михайлович (RU),
Терентьев Вячеслав Александрович (RU),
Фатиянц Елизавета Хосрововна (RU),
Фотеева Татьяна Степановна (RU),
Форосян Виталий Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"НАНО КАСКАД" (RU)

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТРЕКОВОЙ МЕМБРАНЫ ДЛЯ ФИЛЬТРАЦИИ КРОВИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способам изготовления трековых мембран и может быть использовано для получения мембранных материалов, пригодных для ультрафильтрации жидких сред в медицине, биотехнологии, фармацевтике и микробиологии, а именно мембранных материалов для фильтрации крови. Способ изготовления трековой мембраны для фильтрации крови включает облучение полимерной пленки ускоренными заряженными частицами, ее сенсibilизацию излучением в ультрафиолетовом диапазоне и последовательную обработку облученной пленки травящим щелочным реагентом, раствором полиэтиленimina и раствором

поливинилпирролидона. В качестве заряженных частиц используют ионы криптона при плотности облучения $0.9 \cdot 10^9 \div 1.1 \cdot 10^{10}$ ионов/см². Время экспозиции при сенсibilизации пленки излучением в ультрафиолетовом диапазоне составляет 9-17 минут при интенсивности ультрафиолета А 5.8-12.5 Вт/м², а ультрафиолета В - 2.6-4.4 Вт/м². Изобретение позволяет повысить задерживающую способность изготавливаемой трековой мембраны по отношению к липопротеинам низкой плотности в крови человека при сохранении альбуминовой фракции. 4 ил., 6 табл., 3 пр.

RU 2 519 184 C1

RU 2 519 184 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 519 184**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

B01D 67/00 (2006.01)

B01D 71/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012155997/05, 24.12.2012

(24) Effective date for property rights:
24.12.2012

Priority:

(22) Date of filing: 24.12.2012

(45) Date of publication: 10.06.2014 Bull. № 16

Mail address:

111250, Moskva, ul. Aviamotornaja, 53, ZAO
"Patentnyj poverennyj" Andrushchak G.N.

(72) Inventor(s):

Egorov Sergej Viktorovich (RU),
Korolev Aleksandr Anatol'evich (RU),
Kononov Vladimir Mikhajlovich (RU),
Terent'ev Vjacheslav Aleksandrovich (RU),
Fatijants Elizaveta Khosrovovna (RU),
Foteeva Tat'jana Stepanovna (RU),
Forostjan Vitalij Ivanovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"NANO KASKAD" (RU)

(54) **METHOD OF PRODUCING TRACK MEMBRANE FOR BLOOD FILTRATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method of producing track membrane for blood filtration includes irradiation of polymer film with accelerated charged particles, its sensibilisation by radiation in ultraviolet range and successive processing irradiated film with etching alkaline reagent, solution of polyethyleneimine and solution of polyvinylpyrrolidone. As charged particles used are krypton ions with irradiation density $0.9 \cdot 10^9 \div 1.1 \cdot 10^{10}$

ion/cm². Exposure time in the process of film sensibilisation by radiation in ultraviolet range constitutes 9-17 minutes with ultraviolet A intensity 5.8-12.5 W/m², and ultraviolet B - 2.6-4.4 B W/m².

EFFECT: invention makes it possible to increase catching ability of produced track membrane with respect to low-density lipoproteins in human blood with preservation of albumin fraction.

4 dwg, 6 tbl, 3 ex

R U 2 5 1 9 1 8 4 C 1

R U 2 5 1 9 1 8 4 C 1

Изобретение относится к способам изготовления трековых мембран и может быть использовано для получения мембранных материалов, пригодных для ультрафильтрации жидких сред в медицине, биотехнологии, фармацевтике и микробиологии, а именно, мембранных материалов для фильтрации крови.

5 Известен способ изготовления трековой мембраны, включающий облучение полимерной пленки ускоренными заряженными частицами, ее сенсibilизацию излучением в ультрафиолетовом диапазоне, и последовательную обработку облученной пленки травящим щелочным реагентом, раствором полиэтиленimina и раствором поливинилпирролидона (см. патент RU 2325944, кл. МПК В01D 61/00, опубл. 10.06.2008).
10 Недостатком известного способа является невозможность получения мембраны, селективно задерживающей выбранные компоненты плазмы крови.

Задачей изобретения является устранение указанного недостатка. Технический результат заключается в повышении задерживающей способности изготавливаемой трековой мембраны по отношению к липопротеинам низкой плотности в крови человека
15 при сохранении альбуминовой фракции. Поставленная задача решается, а технический результат достигается тем, что в способе изготовления трековой мембраны для фильтрации крови, включающем облучение полимерной пленки ускоренными заряженными частицами, ее сенсibilизацию излучением в ультрафиолетовом диапазоне, и последовательную обработку облученной пленки травящим щелочным реагентом,
20 раствором полиэтиленimina и раствором поливинилпирролидона, в качестве заряженных частиц используют ионы криптона при плотности облучения $0.9 \cdot 10^9 \div 1.1 \cdot 10^{10}$ ионов/см², а время экспозиции при сенсibilизации пленки излучением в ультрафиолетовом диапазоне составляет 9-17 минут при интенсивности ультрафиолета
25 А 5.8-12.5 Вт/м², а ультрафиолета В - 2.6-4.4 Вт/м².

На рисунке №1 представлено распределение пор полученной мембраны по их размеру.

На рис.№2 - Гистограмма распределения пор по размерам в исследуемых образцах мембраны по примеру 1.

На рис.№3 - Гистограмма распределения пор по размерам в исследуемых образцах
30 мембраны по примеру 2.

На рис.№4 - Гистограмма распределения пор по размерам в исследуемых образцах мембраны по примеру 3.

Первой стадией получения трековой мембраны является облучение полимерной пленки на ускорителе с целью образования треков - каналов радиационного повреждения
35 без сквозных отверстий в пленке. При изготовлении трековой мембраны для снижения уровня липопротеинов низкой плотности в крови человека тонкую (12 мкм) полимерную пленку (материал - полиэтилентерефталат) облучают на циклотроне ионами криптона (Kr) с плотностью $0.9-1 \cdot 10^{10}$ ионов/см². Выбор Kr в качестве ускоряемого иона заряженных частиц обусловлен увеличенной (по сравнению с Ar) скоростью облучения
40 полимерной пленки на ускорителе, а также диапазоном пор трековой мембраны 0,02-0,13 мкм, изготовленной на основе этой пленки. Указанная плотность облучения позволяет впоследствии получить необходимое количество пор в мембране (при большем количестве пор механическая прочность мембраны падает, при проведении фильтрации возможно нарушение целостности мембраны), а при меньшем -
45 неоправданно увеличивается гидравлическое сопротивление, создаваемое мембраной, и скорость отбора фильтрата значительно уменьшается).

Следующей стадией получения трековой мембраны является сенсibilизация облученной пленки ультрафиолетовым излучением с целью ускорения последующего

химического травления. При изготовлении трековой мембраны для снижения уровня липопротеинов низкой плотности в крови человека устанавливают экспозицию 9-17 минут при интенсивности ультрафиолета А 5.8-12.5 Вт/м², а ультрафиолета В - 2.6-4.4 Вт/м². Экспериментально было обнаружено, что именно такие параметры

сенсбилизация обеспечивает получение такого распределения пор по размерам, которое обеспечивает максимальную задерживающую способность изготавливаемой трековой мембраны по отношению к липопротеинам низкой плотности в крови человека при сохранении альбуминовой фракции.

Завершающей стадией изготовления трековых мембран является избирательное химическое травление - на местах образования треков формируются сквозные отверстия - поры. При изготовлении трековой мембраны для снижения уровня липопротеинов низкой плотности в крови человека исходную облученную и сенсбилизированную пленку подвергают воздействию щелочи (NaOH) в течение 5-20 минут при температуре 80°C. Концентрация щелочи 1-2 моль/л, скорость на установке травления 40-70 м/ч.

Химическую модификацию мембраны с указанными выше характеристиками проводят в динамическом режиме путем последовательной обработки поверхности мембраны водорастворимыми полимерами - полиэтиленгликолем (средний молекулярный вес не более 1800) и поливинилпирролидоном (средний молекулярный вес 10000). Время модифицирования каждым раствором варьируется от 5 до 30 минут. Обычно эту стадию проводят уже в готовом изделии - плазмофилт্রে.

После модифицирования вышеуказанными реагентами и непосредственно перед фильтрацией плазмы крови трековая мембрана также в динамическом режиме обрабатывается физиологическим раствором хлорида натрия (с целью удаления следов вышеуказанных реагентов и блокирования попадания их в кровеносное русло человека).

Конкретные варианты реализации предложенного метода иллюстрируются нижеприведенными примерами.

Пример 1.

Полиэтилентерефталатную пленку (ПЭТФ) толщиной 12 мкм облучали на циклотроне ускоренными ионами криптона, плотность облучения ~ 0,9·10⁹ ионов/см². Сенсбилизацию пленки проводили на воздухе в ультрафиолетовом излучении в течение 17 минут при интенсивности ультрафиолета А равной 5,8 Вт/м², а ультрафиолета В - 2.6 Вт/м².

Химическое травление треков проводили путем обработки пленки в течение 6,5 минут водным раствором щелочи (NaOH) с концентрацией 1 моль/л при температуре 80°C. Затем мембрана последовательно обрабатывалась растворами полиэтиленгликоля с концентрацией 2% масс и поливинилпирролидона с концентрацией 2% масс.

Получили трековую мембрану с эффективным диаметром пор 92±3 нм и пористостью ~ 6%.

Результаты полученных данных сведены в Табл.1. Гистограмма распределения пор полученной вышеописанным способом трековой мембраны приведена на Рис.№2.

Таблица 1.						
Сводная таблица полученных результатов распределения пор по размерам.						
Диапазон по размерам, нм	Время экспозиции УФ					
	17 мин					
	Распределение пор по размерам, %					
№ образца	1	2	3	4	5	среднее

дэф.сп., пт	89,4	92,9	94,7	93,8	91,5	92,46
0-20	0	0	0	0	0	0
20-30	0,3	0,1	0	0	0,2	0,12
30-40	2,7	2,4	1,4	2,1	1,9	2,1
40-50	3,2	2,8	3,1	3,7	2,4	3,04
50-60	5,6	4,2	4,8	5,3	4,3	4,84
60-70	9,1	8,3	9,6	8,8	8,9	8,94
70-80	11,4	11,6	11,3	12,2	12,7	11,84
80-90	29,2	26,2	23,1	21,7	25,8	25,2
90-100	31,4	35,5	37,2	36,9	35,9	35,38
>100	7,1	8,9	9,5	9,3	7,9	8,54

10 Пример 2.

Полиэтилентерефталатную пленку (ПЭТФ) толщиной 12 мкм облучали на циклотроне ускоренными ионами криптона, плотность облучения $\sim 1,1 \cdot 10^9$ ионов/см².

15 Сенсibilизацию пленки проводили на воздухе в ультрафиолетовом излучении в течение 9 минут при интенсивности ультрафиолета А равной 12,5 Вт/м², а ультрафиолета В - 4,4 Вт/м².

Химическое травление треков проводили путем обработки пленки в течение 6 минут водным раствором щелочи (NaOH) с концентрацией 1 моль/л при температуре 80°C. Затем мембрана последовательно обрабатывалась растворами полиэтиленimina с 20 концентрацией 2% масс и поливинилпирролидона с концентрацией 2% масс.

Получили трековую мембрану с эффективным диаметром пор 88 ± 3 нм и пористостью $\sim 6,7\%$.

25 Результаты полученных данных сведены в Табл.2. Гистограмма распределения пор полученной вышеописанным способом трековой мембраны приведена на Рис.№3.

Таблица 2.

Сводная таблица полученных результатов распределения пор по размерам.

Диапазон по размерам, пт	Время экспозиции УФ					
	9 мин					
	Распределение пор по размерам, %					
№ образца	1	2	3	4	5	среднее
дэф.сп., пт	85,5	91,3	89,7	88,8	86,4	88,34
0-20	0	0	0	0	0	0
20-30	0,7	0,1	0,3	0,5	0,6	0,44
30-40	3,8	2,1	5,3	4,1	3,1	3,68
40-50	4,1	3,2	4,1	3,6	4	3,8
50-60	9,3	7,2	6,6	8,9	8,1	8,02
60-70	9,6	5,4	9,4	9,1	9,9	8,68
70-80	12,5	12,1	11,8	11,5	12,8	12,14
80-90	32,9	29,1	30,4	33	35,5	32,18
90-100	25,3	37,5	29,5	27,2	23,4	28,58
>100	1,8	3,3	2,6	2,1	2,6	2,48

40 Пример 3.

Полиэтилентерефталатную пленку (ПЭТФ) толщиной 12 мкм облучали на циклотроне ускоренными ионами криптона, плотность облучения $\sim 1,0 \cdot 10^9$ ионов/см².

45 Сенсibilизацию пленки проводили на воздухе в ультрафиолетовом излучении в течение 13 минут при интенсивности ультрафиолета А равной 9,6 Вт/м², а ультрафиолета В - 3,2 Вт/м².

Химическое травление треков проводили путем обработки пленки в течение 6 минут

при температуре 80°C водным раствором щелочи (NaOH) с концентрацией 1 моль/л при температуре 80°C. Затем мембрана последовательно обрабатывалась растворами полиэтиленimina с концентрацией 2% масс и поливинилпирролидона с концентрацией 2% масс.

5 Получили трековую мембрану с эффективным диаметром пор 90 ± 3 нм и пористостью ~ 6,4%.

Результаты полученных данных сведены в Табл.3. Гистограмма распределения пор полученной вышеописанным способом трековой мембраны приведена на Рис.№4.

10 Таблица 3.
Сводная таблица полученных результатов распределения пор по размерам.

Диапазон по размерам, пт	Время экспозиции УФ					
	13 мин					
	Распределение пор по размерам, %					
№ образца	1	2	3	4	5	среднее
дэф.ср., пт	86,8	90,5	92,1	89,6	93,2	90,44
0-20	0	0	0	0	0	0
20-30	0,4	0,2	0,1	0,5	0,3	0,3
30-40	3,1	2,8	2,6	3,2	2,3	2,8
40-50	4	3,3	3,2	3,8	3,4	3,54
50-60	8,6	7,6	5,2	7,2	5,1	6,74
60-70	9,4	9,1	9,3	8,3	8,2	8,86
70-80	12,4	11,2	11,6	12,3	12,5	12
80-90	30,1	29	30,1	30,5	27,6	29,46
90-100	29,2	31,7	34,8	29,9	35,4	32,2
>100	2,8	5,1	3,1	4,3	5,2	4,1

Тестирование полученной трековой мембраны показало следующее.

25 Базовые характеристики получаемой мембраны приведены в табл.4. Примерное содержание пор определенного диаметра на единице поверхности представлено в табл.5 (см. также рис.№1).

30 Через поры трековой мембраны с указанными характеристиками была проведена фильтрация плазмы крови в тангенциальном режиме с рециркуляцией. Для рассмотрения эффективности фильтрации введем коэффициент пропускания S:

$$S = \frac{C_f}{C_{in}}$$

35 где C_f - концентрация растворенного вещества в фильтрате, C_{in} - концентрация растворенного вещества на входе в плазмочелюль. Полученные селективные свойства (значения параметра S) вышеуказанной мембраны по целевым компонентам сведены в табл.6.

40 Результаты по селективным свойствам выбранной мембраны в значительной мере зависят от качества исходной плазмы, однако можно сделать вывод, что модифицированная трековая мембрана с полученным распределением пор позволяет задержать 70-75% патогенных липопротеинов низкой плотности, в то же время сохраняя 70-80% альбумина и общего белка, необходимых для нормальной работы организма.

45 Таким образом, трековая мембрана, полученная предлагаемым способом, позволяет эффективно и селективно отфильтровывать из плазмы крови человека патогенный компонент, повышенное содержание в крови которого ведет к развитию заболеваний системы кровообращения - ишемической болезни сердца, атеросклероза и др.

Таблица 4

Пористость, %	Диаметр пор по СЭМ, нм	Эффективный диаметр пор, нм / Газодинамический диаметр пор, нм
не менее 5	150	85-95/110-130

Таблица 5.

Диаметр пор, нм	% от общего количества пор
0-20	0
20-30	Не более 1%
30-40	Не более 6%
40-50	Не более 8%
50-60	Не более 10%
60-70	Не более 10%
70-80	Не более 13%
80-90	Не менее 21%
90-100	Не менее 21%
>100	Не более 10%

Таблица 6.

Компонент	S
Общий белок	Не менее 70%
Альбумин	Не менее 75%
Липопротеины высокой плотности	Не менее 65%
Липопротеины низкой плотности	Не более 25%

Формула изобретения

Способ изготовления трековой мембраны для фильтрации крови, включающий облучение полимерной пленки ускоренными заряженными частицами, ее сенсibilизацию излучением в ультрафиолетовом диапазоне и последовательную обработку облученной пленки травящим щелочным реагентом, раствором полиэтиленimina и раствором поливинилпирролидона, отличающийся тем, что в качестве заряженных частиц используют ионы криптона при плотности облучения $0.9 \cdot 10^9 \div 1.1 \cdot 10^{10}$ ионов/см², а время экспозиции при сенсibilизации пленки излучением в ультрафиолетовом диапазоне составляет 9-17 минут при интенсивности ультрафиолета А 5.8-12.5 Вт/м², а ультрафиолета В - 2.6-4.4 Вт/м².

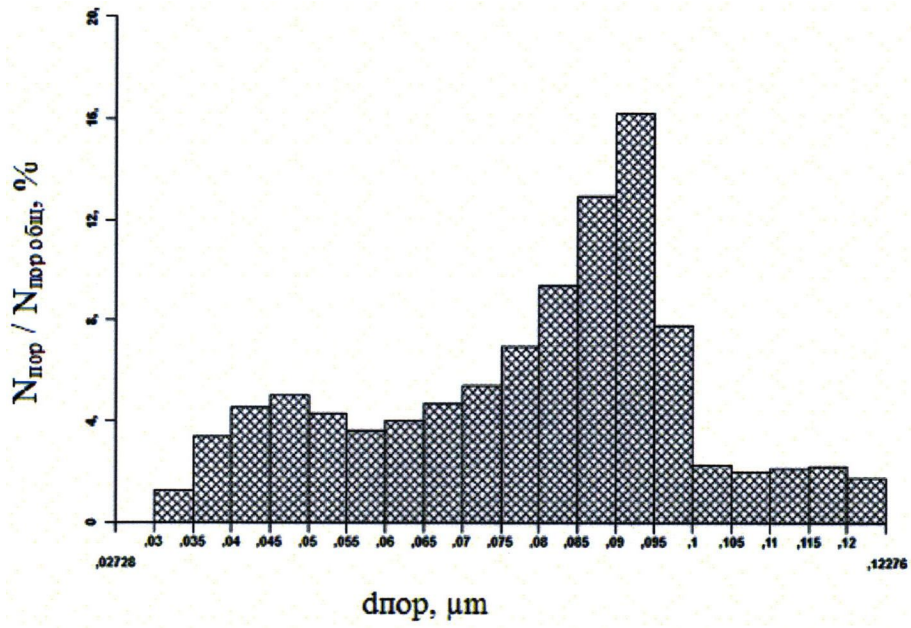


Рис. 1

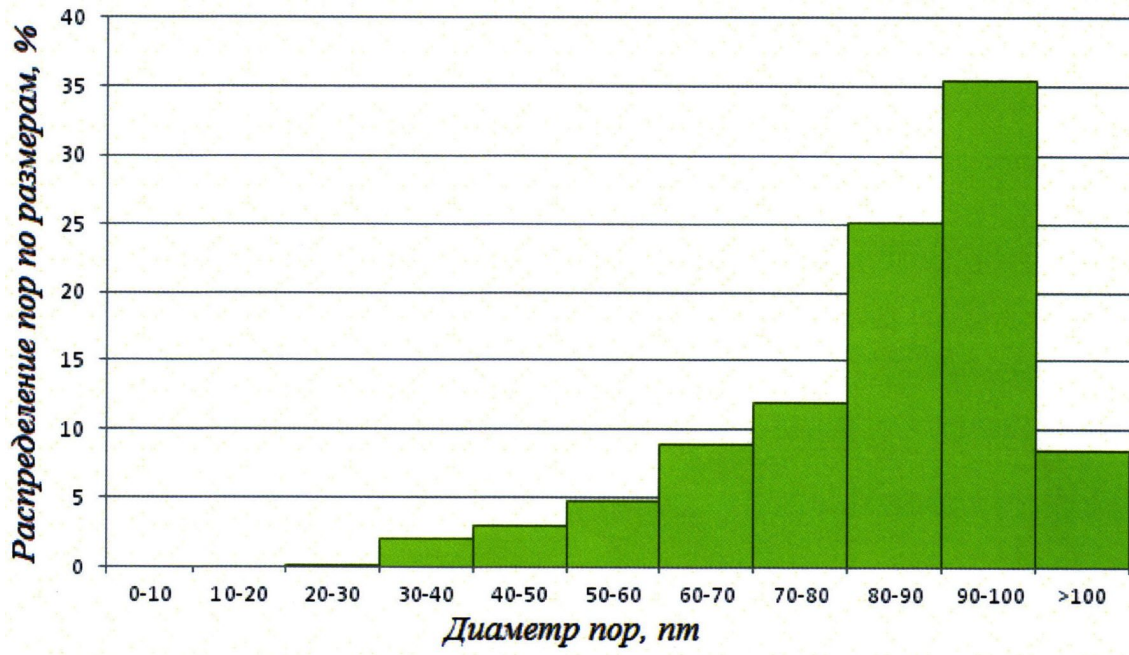


Рис.2

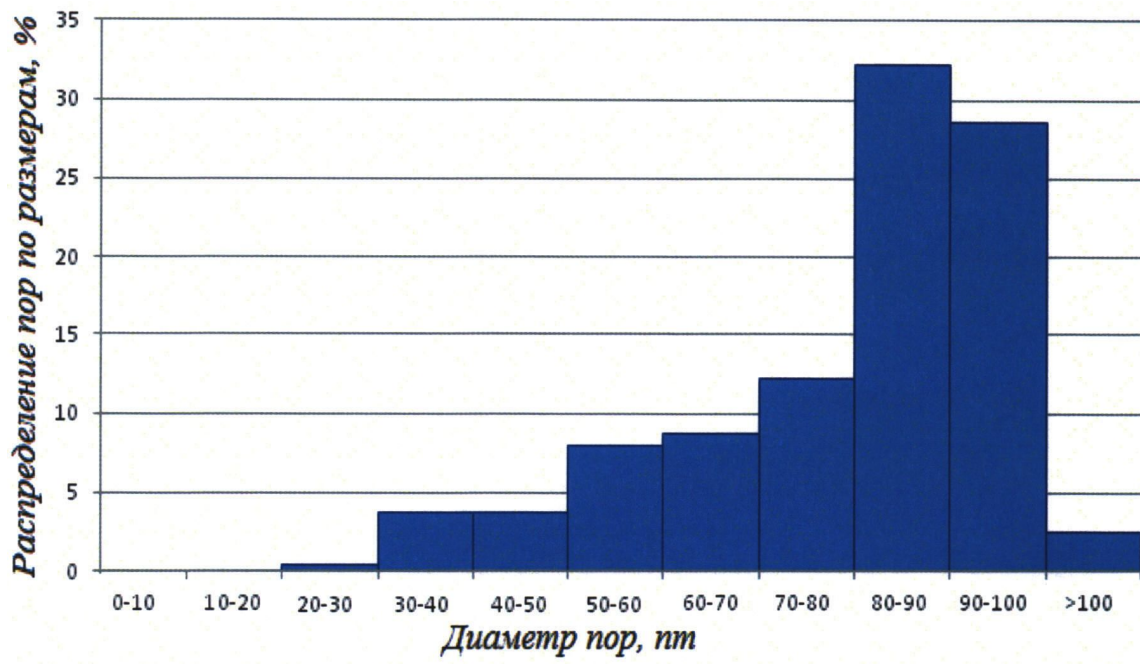


Рис. 3

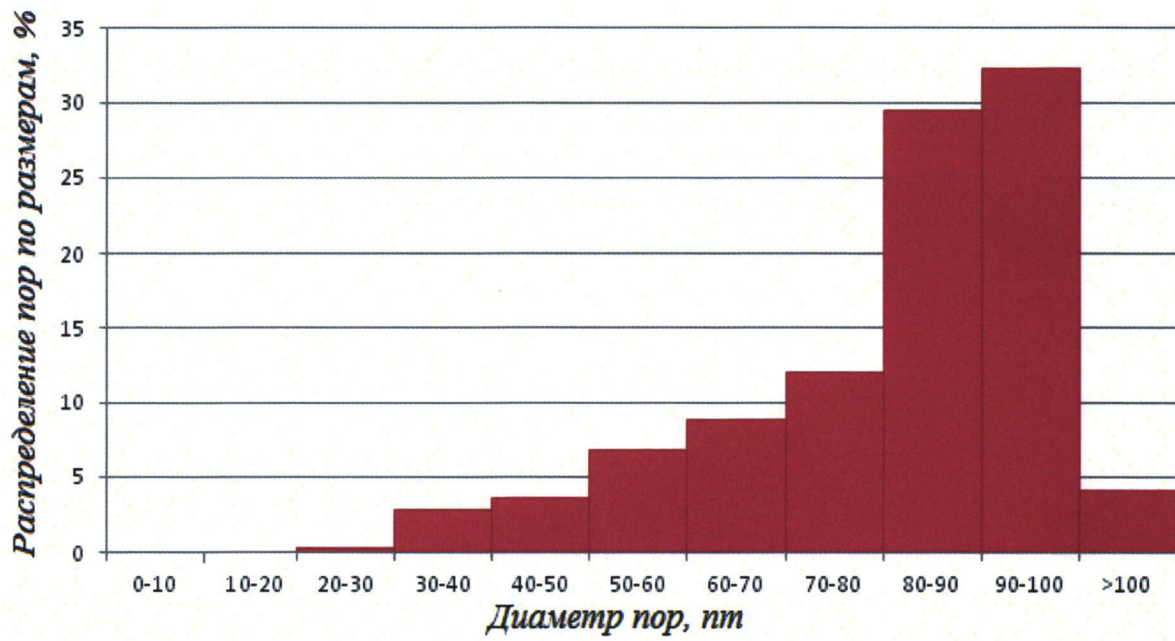


Рис. 4