

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОЛИМЕРНИ МЕМБРАНИ В ПРАКТИКАТА

ЕФСТАТИОС МАЦАРИДИС

Катедра „Атомна физика“

*Ефстатиос Мацаридис. ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОЛИМЕРНИ
МЕМБРАНИ В ПРАКТИКАТА*

Полимерните мембрани изпълняват разнообразни функции в биотехнологията и медицината. Освен в биосепарацията, пречистването на фармацевтични препарати и кръвни продукти, създаването на йонселективни електроди и др. нараства и значението им като моделни мембрани при изучаване действието на техните биологични аналози. Чрез прилагане на съвременни технологии, като присаждане на „умни“ полимери или друго подходящо модифициране, селективността на мембраните може да бъде повишена и възможностите за приложението им разширени.

Efstathios Matsaridis. APPLICATION POTENTIAL OF POLYMER-BASED MEMBRANES

Polymeric membranes fulfill numerous functions in biotechnology and medicine. Along with their use for the purpose of bioseparation, decontamination of pharmaceutical and blood products and design of ionselective electrodes, polymer-based membranes can be used to mimic the functions of their biological analogs. Grafting of stimulus-responsive (sometimes also called "smart") polymers and choosing of suitable modifiers will create an even higher selectivity of the membranes, which will result in new achievements.

Keywords: biomimetic membranes, ion selective electrode, polymeric membranes.

PACS numbers: 87.10.+z; 87.16.Uv; 87.16.Dg; 87.68.+z

1. ПОЛИМЕРНИ МЕМБРАНИ – БИОСЕПАРАТОРИ

Синтетичните полимери са най-многобройният клас сред материалите, използвани в биотехнологията и медицината. Многообещаващо направление представлява създаването на полимерни мембрани, които не само „имитират“ биологичните (поради което се наричат *биомиметични*), но изпълняват и нови функции.

Първоначално мембраните в вид на филтри или сита служат за механично разделяне на двуфазни системи твърдо/течност. Взаимодействието между материала на мембраната и компонентите на разделяната система, вкл. адсорбирането на последните, е нежелателно. Контролираната (селективната) адсорбция върху мембраните е предмет на интензивно изследване. Това не означава отпадане на първоначалната им функция. Точно обратното, съчетаването с адсорбцията разкрива нови възможности за биосепарацията [1].

Мембранната хроматография [2–5], пречиштането на фармацевтични препарати [6,7] и отстраняването на левкоцити от кръвни продукти [8–10] са типични примери за приложение на мембранните по-скоро като адсорбатори, отколкото само като филтри. В тези случаи разделянето се дължи предимно на повърхностната енергия на свързване, а не на разликата в размерите на отделяните частици и порите на мембраната.

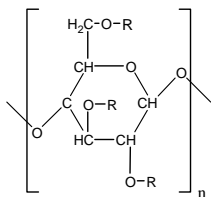
Адсорбционният капацитет и кинетичните свойства на мембраната се определят от химичната природа на полимера, типа и концентрацията на функционалните му групи, а така също от големината и разпределението на порите. След като изборът на полимер е направен, от голямо значение за ефективността на разделянето е оптимизирането на технологичните параметри – скорост на потока, състав, концентрация и рН на буферните разтвори, обем и концентрация на третираната смес. В настоящия момент съществува широка гама от материали за мембрани (хидрофилни, хидрофобни, с определен електричен потенциал на повърхността и т.н.) на основата на различни полимерни структури. Най-важните са представени в табл. 1.

Адсорбционният капацитет на мембраната (A) се определя обикновено с уравнение (1):

$$(1) \quad A = \frac{(C_f - C_p)V}{S} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^2} \right],$$

където C_f и C_p са съответно концентрацията на отделяното вещество в изходния разтвор и в преминалия през мембраната разтвор $\left[\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right]$; V е

Таблица 1. Синтетични материали за мембранни

Полимер		Състав
Полиамид (найлон)	РА	$-\left[\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y-\text{C}(\text{O})\right]_n-$
Кополимер на етен и винилов алкохол	PEVA	$-\left[(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_x-(\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}})_y\right]_n-$
Целулозен естер (Хидроксиетил) целулоза Целулозен ацетат Нитроцелулоза (Диетиламиноетил) целулоза	CE HEC CA NC DEAE	 <p>R- COalkyl, CH₂CH₂OH, COCH₃, NO₃, CH₂CH₂N(C₂H₅)₂</p>
Полиетилен	PE	$-(\text{CH}_2-\text{CR})_n-$
Поли(метилметакрилат)	PMMA	$\begin{array}{c} \\ \text{R} \end{array}$
Поли(акрилонитрил)	PAN	
Поли(винил ацетат)	PVA	R- H, COOCH ₃ , CN, R ₁ -HPVA: R-COOCH ₃ , R ₁ -CH
Поли(етилен терефталат)	PET	$-\left(\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_n-$
Полиуретан	PU	$-\left(\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{X}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}-\text{O}\right)_n-$
Полиестер	PES	$-\left(\text{C}(\text{O})-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{X}-\text{O}\right)_n-$
Поли(тетрафлуор-етилен)	PTFE	$-(\text{CF}_2-\text{CF}_2)_n-$
Поликарбонат	PC	$-\left(\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}-\text{O}\right)_n-$
Поли(винилен дифлуорид)	PVDF	$-(\text{CH}_2-\text{CF}_2)_n-$
Полисулфон Полиетерсулфон	PSPESF	$-(\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4)_n-$

обемът на изходния разтвор [ml]; S е филтриращата площ на мембраната [m^2].

Според *Tishchenko* и *Bleha* [1], поради съществените разлики в условията на използване на мембраните, е по-добре за сравнение да се използват усреднените адсорбционни капацитети за единица време (t):

$$(2) \quad A_T = \frac{(C_f - C_p)V}{S \cdot t} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^2 \text{h}} \right].$$

Величината F_T се нарича фактор на сепариране:

$$(3) \quad F_T = \frac{\left(\frac{C_f}{C_p} \right) V}{S \cdot t} \left[\frac{\text{m}}{\text{h}} \right].$$

2. МЕМБРАНИ ЗА ОТСТРАНЯВАНЕ НА ЕНДОТОКСИНИ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРЕПАРАТИ

В природата ендотоксините са преимуществено във външните мембрани на някои грам-отрицателни бактерии [11]. Бактериалното инфектиране е причина за белодробни заболявания, отслабване на имунната система и др. Ето защо медикаментите и особено тези за венозно приложение трябва да бъдат пречистени до висока степен. Тетрациклинът например не трябва да съдържа повече от 0,5 EU/mg, а инсулинът – от 0,8 EU/инсулинова единица.

Отстраняването на ендотоксините е трудно и често представлява „най-тясното“ място при лекарства. Сред известните методи за пречистване мембранната адсорбция се отличава с високата си ефективност. Много добри резултати се получават при използването на хидрофобни, несъдържащи функционални групи, немодифицирани полимери и особено такива с положителен повърхностен потенциал [11–13]. Например мембраната от немодифициран найлон (полиамид, PA) показва два пъти по-висока ефективност от мембрани с същата големина на порите, но с отрицателно заредена повърхност. Отрицателно заредените хидрофилни полимерни мембрани, като нитроцелулоза (NC) или поливинилацетат (PVA), не адсорбират молекулите на ендотоксините вероятно поради кулоново взаимодействие, дължащо се на едноименен заряд. В последния случай механичното задържане, а не адсорбцията, играе основна роля, което се доказва от намаляването на адсорбционния капацитет на PVA мембраните при увеличаване големината на порите. Това се илюстрира с данните за очистване от ендотоксини на вода с различни изходни характеристики (табл. 2).

Таблица 2. Пречистване на вода от ендотоксини с полимерни мембрани

Поли- мер	Диаметър на порите, μm	Изх. вода; обем, l	Концентрация x 10 ⁻⁹ , mg/ml		Усреднени величини		Литер. източници
			Изходна	Крайна	A_T , $\frac{\text{mg}}{\text{m}^2 \text{h}}$	F_T , x 10 ⁴ , $\frac{\text{m}}{\text{h}}$	
NC	0,22	дестили- рана; 0,1	1200	~1200	0	0	[14]
PA	0,22	дестили- рана; 0,1	1200	4800	55,5	19	
PE	0,15 – 0,6	водопро- водна; 2000	4710	90	0,012	0,13	[15]
PE	0,04	водопро- водна; 13	3570	<10	0,059	76,5	[12]
PE	0,04	подзем на; 13	420	<1	0,088	90	
PAN	6000	дестили- рана; 0,5	229840	<0,16	5	31940	[16]
PS	6000	дестили- рана; 0,5	260210	<0,16	21,5	136900	

3. МЕМБРАНИ ЗА ОТСТРАНЯВАНЕ НА ЛЕВКОЦИТИ ОТ КРЪВНИ ПРЕПАРАТИ

В клиничната практика, например при трансплантация на стволови клетки, се използват кръвни препарати с понижено съдържание на левкоцити, за да се избегнат някои усложнения след кръвопреливане. Сред известните методи за селективно отстраняване на левкоцитите от кръвта най-популярният е филтрирането [17], което се дължи на това, че не е скъп. Специалните левкоцитни филтри се изработват от найлон, PAN, памук, целулозен ацетат или полиестер. Те задържат около 99% от левкоцитите, а загубата на червени кръвни телца е малка [9]. Макар че обяснението на ефективността е още дискуссионно, изследванията показват, че отстраняването на левкоцитите се извършва чрез селективно адсорбиране върху материала на филтъра [10,18].

Някои от получените резултати при използването на немодифицирани и модифицирани с лиганди PEI (полиетиленамин) мембрани са дадени в табл. 3 [19]. Улавят се над 95% от гранулоцитите със среден размер от 5 до 8 μm, който е значително по малък от порите на мембраната (~27

μm). Ако полимерът не е модифициран, то улавянето на левкоцитите е само 80%. Трябва да се има предвид обаче, че адхезивните свойства на мембраните зависят силно от вида на кръвните клетки. Лимфоцитите например показват тройно по слаба адхезия от гранулоцитите, сепарирани от същите мембрани.

Таблица 3. Отстраняване на левкоцити от кръвни продукти чрез филтриране

Поли- мер	Диаметър на порите, μm	Изхода среда, ml	Концентрация, x 10 ⁴ cfu/ml		Усреднени величини	
			Изходна	Крайна	$A_T \times 10^8$ $\frac{\text{cfu}}{\text{m}^2 \cdot \text{h}}$	$F_T \times 10^3$ $\frac{\text{m}}{\text{h}}$
PU	25	Гранулоцитна суспензия; 70 15	100	19	a 11,9	23
					b 36,6	15
PU~ ~PEI	25	Гранулоцитна суспензия	100	3	a 14,2 б 50,2	49 158
PET		RBC	750	60	101,1	18
		Левкоцити	400	52	51,0	11
		гранулоцитили	275	5,5	39,5	73
		мфоцитимоно- цити; 500	50	0,8	7,2	92
PET~ ~PEI		RBC	750	49	102,8	22
		Левкоцити				
		гранулоцити	400	40	52,7	15
		лимфоцити	275	4,4	39,7	92
		моноцити; 500	50	0,3	7,2	244

cfu – cell forming unit;

a – скорост на потока 2,4 ml/min;

b – скорост на потока 12 ml/min;

RBC – концентрат от червени кръвни телца, съдържащ гранулоцити, лимфоцити и моноцити

Предполага се, че селективността на полимерните мембрани ще бъде повишавана чрез подбиране на подходящи лиганди, най-вероятно представляващи инкорпорирани в мембраните матрици малки молекули с положително заредени групи [1].

По-нататъшното повишение на адсорбционния капацитет на мембра-

ните се свързва с усъвършенстване състоянието на порите им. Голям интерес в това отношение представляват т.нар. „умни“ полимери [20], които реагират и на най-слаби изменения в околната среда (например на рН или температурата), променяйки физикохимичните си отнасяния и в частност, своята разтворимост в вода. Този стимулиран рязък преход от хидрофилно в хидрофобно състояние се дължи на фазов преход в микроструктурата на полимера. Външно това се появява в образуване на преципитати или в изменение мокренето на повърхността, върху която полимерът е „присаден“. Процесите обикновено са обратими и при отстраняване на стимула системата се връща в изходното си състояние. През последните години присаждането на полимери се извършва чрез лазерно или плазмено облъчване на супорта (носителя) в присъствие на съответния мономер [21,22].

Материалите, съставени от (или модифицирани с) „умни“ полимери, могат да предизвикат революционни постижения в биотехнологията и медицината. Ето защо разглеждаме възможността за модифициране на полимерните мембрани включително до реализиране на контролирана пропускливост [22–24].

4. МЕМБРАНИ, МОДИФИЦИРАНИ ЧРЕЗ ПРИСАЖДАНЕ НА „УМНИ“ ПОЛИМЕРИ

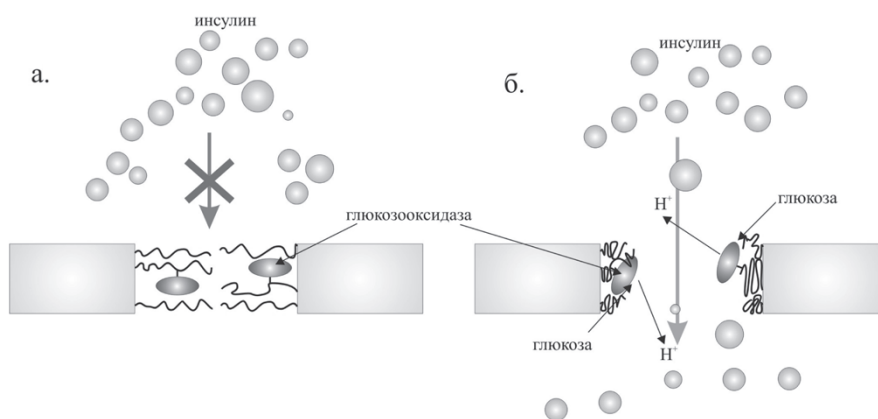
Когато са присадени, молекулите на полимера не могат да агрегират. Но преходът от хидрофилно към хидрофобно състояние, при което настъпва т.нар. „колапс“ на полимера, все пак се осъществява, което дава възможност да се контролира състоянието на повърхността на супорта: тя е хидрофилна, когато присъдените молекули са в разтегната си, „разтворена“ форма. Промяната на хидрофобността на повърхността се регистрира чрез измерване контактния ъгъл на мокрене [25].

Идеята да се контролират структурата и адсорбционната способност на повърхността чрез слаба промяна на рН или температурата околната среда е много привлекателна, тъй като така може да се управлява и взаимодействието с дадено вещество в разтвора. Възможни области на приложение са например хроматографията (т.нар. „умни“ колони [26,27]), отглеждането на клетки, включително на „изкуствени“ органи [28] и др.

5. КОНТРОЛИРАНЕ ПРОПУСКЛИВОСТТА НА МЕМБРАНАТА. ХИМИЧЕН ВЕНТИЛ

Термочувствителни полимери, като например поли(N-изопропилакриламид) [29] или рН-чувствителни полимери, като някои целулозни деривати [30], могат да бъдат присадени към повърхността на порите на подходяща мембрана. Когато преминат от разгъната в неразгъната конфигурация и обратно, присадените молекули променят свободния обем на порите. По този начин се контролира пропускливостта на мембраната като цяло. Получената система функционира като термо – или рН-чувствителен химичен вентил (клапан). Например при високи рН присадените молекули на полиметакриловата киселина са натоварени и се намират в разгънат вид. В резултат ефективното сечение на порите на мембраната е по-малко от номиналното и потокът през мембраната е слаб – вентилът е затворен. С намаляване на рН макромолекулите се протонират, загубват товара и хидрофилността си и придобиват по-компактна форма. Ефективното сечение на порите и съответно потокът през мембраната нарастват и вентилът се отваря. Отношението между пропускливостите в двете състояния варира от 3 до 10 за различни видове молекули (вода, хлоридни йони, холин, инсулин, албумин) и нараства с увеличаване на молекулната маса [31].

Съществуват и мембрани, чиято пропускливост се контролира от присъствието на определено вещество. На този принцип е създаден химичен вентил (фиг. 1) който изпуска инсулин в присъствие на глюкоза [32].



Фиг. 1. Схематично представяне на химичен вентил с глюкозооксидаза, имобилизирана върху рН-чувствителна полиакрилова киселина, присадена върху поликарбонатна мембрана: а – порите са блокирани; б – порите са отворени и инсулинът преминава през тях [32]

Върху повърхността на порите на поликарбонатна мембрана е присадена рН чувствителна полиакрилова киселина. Чрез имобилизация в системата е включен ензимът глюкозооксидаза. В неутрално състояние полимерните вериги са в разгънат вид, порите са блокирани и транспортирането на инсулин през мембраната спира. В присъствие на глюкоза рН в обема на порите намалява – под действието на ензима глюкозата се оксидира, освобождавайки протони. При тези по ниски стойности на рН полимерните вериги са натоварени (протонирани), стават по компактни, порите не са блокирани и инсулинът преминава през мембраната (фиг.1). При отсъствие на глюкоза мембраната се връща в първоначалното „затворено“ състояние.

Подобни системи могат да се използват за селективно внасяне на лекарства в определени органи-мишени на пациента.

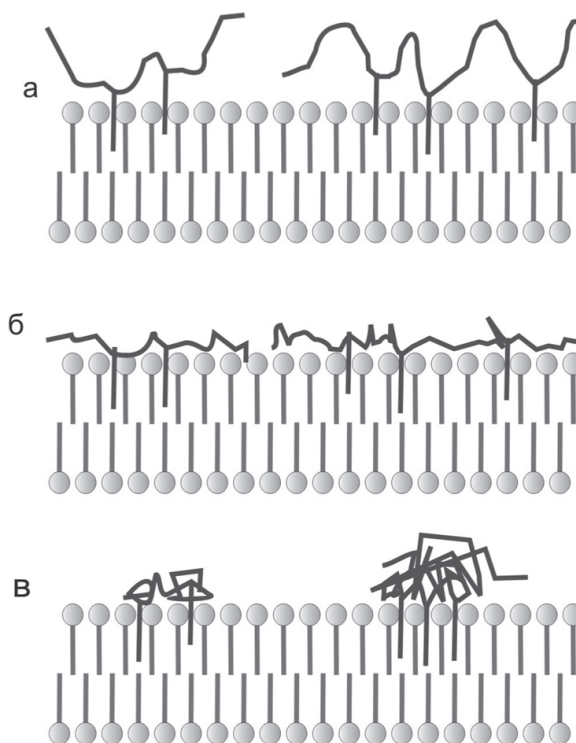
6. МОДИФИЦИРАНИ МЕМБРАНИ ЗА ЦЕЛЕНАСОЧЕНО ВНАСЯНЕ НА ЛЕКАРСТВА

В резултат от извършването на фазов преход в присадения полимер склонността към асоцииране на подходящо модифицирани липидни мембрани може насочено да се променя (фиг.2). Освен това фазовият преход влияе и на пропускливостта на липозомата по отношение на включените в нея вещества.

Агрегирането и сливането на липозомите се съпровожда от изпускане на съдържанието им в околната среда [34]. За внасяне на калцеин (флуорисцентен маркер) е създадена следната система: калцеинът е капсулиран в глобули от липозоми, върху които е присаден подходящ термочувствителен полимер. При температури под 32°C (температурата на фазовия преход на полимера) глобулите не изпускат калцеин. Над тази температура изтичането е пълно и трае по малко от 1 min [35].

Ако присаждането се извърши след формирането на мембраната, полимерните вериги са разположени само от едната страна, както е показано на фиг.2. При внасяне на чувствителния полимер още в изходната смес присадените молекули се разполагат и от двете страни на мембраната. Така последната става още по-чувствителна към промени на температурата или на други параметри на околната среда.

За внасяне на лекарства в стомашно-чревния тракт се предлага следният метод [36]: първоначално лекарствените препарати се поставят на капсули от PAA-PVDE (поливинилиденфлуорид, модифициран чрез присаждане на рН-чувствителна полиакрилова киселина). Капсулите се внасят в стомаха и дванадесетопръстника на опитно животно под упой-



Фиг. 2. Схематично представяне на липозомна повърхност, хидрофобно модифицирана чрез присаждане на термочувствителен полимер. Разгънатите полимерни вериги пречат на асоциирането на липозомите при температури под температурата на фазовия преход (а). При по големи температури полимерните вериги са в колапс, което подпомага асоциирането на липозомите в твърдо (б) или течно (в) състояние [33]

ка. След 30 и 180 min те се изваждат и съдържанието им се анализира и сравнява с резултатите, получени *in vitro*.

Освен капсулите лекарствените средства могат да бъдат отложени върху повърхността на подобна PAA–PVDE мембрана. При промяна на рН на средата лекарствата се отделят от мембраната [37]. Предполага се, че такава десорбция, осъществена *in vivo*, също може да се използва за лечение на стомашно–чревния тракт.

За нуждите на офталмологията са разработени кръгли мембранни капсули също от PAA–PVDE, в които се разтварят лекарствените препарати. Капсулите се поставят в долния конюнктивен сак на окото на опитното животно, изваждат се след определено време и съдържанието им се анализира. Установено е, че скоростта на преминаване на лекар-

ствата през мембраната зависи от йонната сила на средата [38]. Този метод на прилагане е една добра алтернатива на лечението с очни капки, при което загубата на лекарство в околните тъкани е над 50%.

В литературата се съобщава и за разработване на мембранно трансдермално внасяне на лекарства с съществени предимства пред оралното. *Jaskari et al* [39] изследват приложимостта на йонообменни фибри като резервоар за контролирано преминаване на лечебни дози от съответните вещества през кожата на пациента. Изследва се влиянието върху адсорбцията и десорбцията на лекарствата на различните параметри на околната среда, като лиофилност, йонообменен капацитет, концентрация на Ca^{2+} и Na^{+} йони и др.[40].

Освен лекарства съвременната биотехнология създава широка гама от белтъци и нуклеинови киселини, които са потенциални фармацевтични средства. Засега обаче не е преодоляно трудното им преминаване през биологичните бариери, каквито са клетъчните мембрани, кожата, стомашната лигавица и т.н. За решаването на този проблем се разработват различни направления. Установено е [41], че образуването на йонна двойка с хидрофобни противойони, каквито са някакви детергенти, може да подпомогне преминаването на белтъците през хидрофобни, несмесващи се с вода, органични разтворители (течни мембрани). Присъствието на детергент се оказва критично – без него дори инсулинът, един от най-хидрофобните биополимери, не преминава през слой от метиленхлорид при рН от 2,5 до 5,3. За да приблизят условията до тези в реалните биологични обекти, същите автори изследват транспортирането на протеини разтворени в органични разтворители, през биомиметични мембрани, представляващи импрегнирани с липиди целулозни филтри [42]. Те установяват, че органичният разтворител трябва да разтваря както биополимера, така и липида. При условие че са разтворени в етанол или метанол, през мембраната преминават редица белтъци, а също ДНК и РНК.

В табл. 4 и 5 са представени експериментални резултати от това изследване. Ако в системата се внесе детергент, поради нарастване на разтворимостта в органичния разтворител транспортът на белтъците през мембраната се ускорява още повече.

Това изследване подчертава необходимостта от използването на моделни мембрани.

7. МОДЕЛНИ БИОМИМЕТИЧНИ МЕМБРАНИ

Както се обобщава от *Kocherginsky et al* [43], полимерните филтри, съдържащи имобилизирани биологични компоненти, имат подобни на

Таблица 4. Транспортиране на белтъци през импрегнирани с липиди мембрани

Протеин	Импрегниращ липид	Разтворител	Степен на преминаване след 3,5 дни, %
Хормон на растежа	Фосфатидилхолин	Етанол	18
Холестерол	Етанол	24	
Холестерол	PBS	<1	
Глюкагон	Холестерол	Етанол	26
Фосфатидилхолин	Етанол	19	
Фосфатидилхолин	PBS	<1	
Лизозим	Холестерол	Метанол	24
Холестерол	Етанол	19	
Фосфатидилхолин	Етанол	17	
Фосфатидилхолин	PBS	<1	
Миоглобин	Холестерол	Етанол	19
Цитохром <i>c</i>	Холестерол	Метанол	24

PBS – физиологичен разтвор във фосфатен буфер

Таблица 5. Разтворимост в етанол на различни биополимери и техните комплекси с детергенти

Биополимер	Разтворимост, µg/ml	
	Без детергент	В комплекс с детергент
Химотрипсиноген А	<5	21±1
Na ⁺ - инсулин	14±2	830±5
РНК	8,8±2,8	240±4
ДНК	7,5±1,3	90±2

естествени мембрани свойства. Един интересен пример са споменатите нитроцелулозни ултрафилтри, импрегнирани с мастни киселини или техните естери [44]. Редица изследвания подкрепват това твърдение:

- Биомиметичната мембрана притежава селективна пропускливост, близка до тази на естествените мембрани, по отношение на респираторните газове O₂ и CO₂, водата, неелектролити с различна хидрофобност, неорганични йони [45–48];
- Редица характеристики (за единица дебелина), като електрично съпротивление, специфичен електричен капацитет, пропускливост на мастните киселини [49–51], са подобни на тези на биомембраните;

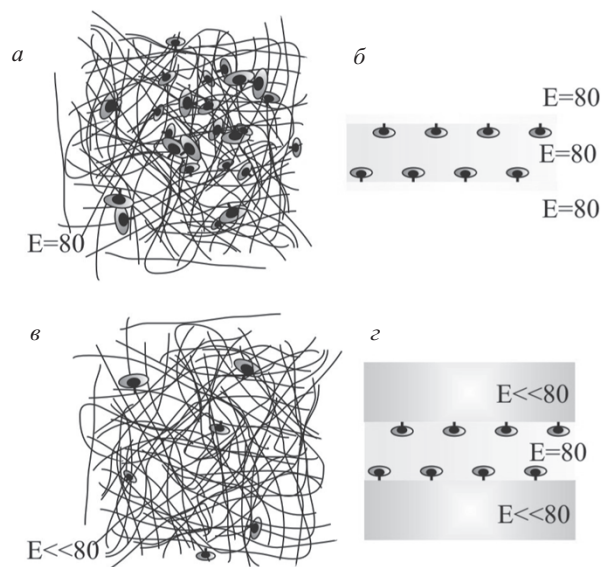
- Бариерните характеристики, като активираща енергия на транспортирането на вода [46], трансмембранен електричен потенциал [44] и др. са подобни на естествените;
- Възможност да се имитират основните кинетични и термодинамични механизми на трансмембранен транспорт [45–54] и др.

Макар и по-малобройни, в литературата има описания и на други типове биомиметични мембрани. Предлага се метод за изготвяне на импрегнирани със соеви фосфолипиди поликарбонатни филтри, отличаващи се със своята стабилност [55]. *Kocherginsky* и *Stucki* разработват трислойна мембрана, представляваща тънък слой от глина, намиращ се между два нитроцелулозни филтъра [56, 57]. Мембраната е закрепена вертикално в специална камера и може да разделя две фази (въздух/вода) или два водни разтвора. Транспортът през мембраната и промените в концентрациите се регистрират чрез стандартни аналитични методи. С помощта на мембраната са изследвани сорбцията, транспортът, деградацията и десорбцията на хербицида алахлор. Така става възможно да се прогнозира поведението на хербицидите в зависимост от състоянието на почвата.

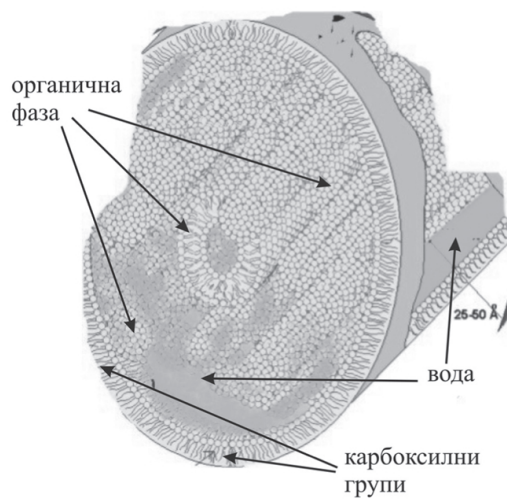
Освен изследванията за създаване и приложение на биомиметични мембрани, интерес представляват и опитите да бъдат обяснени механизмите на действие и свойствата им.

Sholami и *Ilani* [58] разработват два теоретични модела за мембрани от нитроацетат целулоза, наситени с хидрофобни разтвори (фиг. 3). Моделът, предполагащ фиксирани отрицателно заредени групи в хомогенна среда с ниска диелектрична константа, се отхвърля, тъй като не е в съответствие с получените резултати. Според другия групите са във воден канал, заобиколен от среда с ниска диелектрична константа. Органичните катиони могат да навлизат в мембраната и през хидрофобна фаза, и през водните канали. Механизмът на движение на противоположно заредени йони се базира на обмен на ваканции или на двойно заредени състояния. Присъствието на среда с ниска диелектрична константа около водните канали увеличава енергията на преминаващите през канала йони и тяхното взаимодействие с фиксираните противоположно заредени групи. Моделът дава възможност да се предсказва селективността на мембраната по отношение на моновалентните йони в сравнение с двувалентните.

Според модела, предложен в [43] за импрегнираните с мастни киселини или техни естери нитроцелулозни филтри, порите на мембраната са запълнени с органични течни кристали, чиято структура е различна при повърхността и в вътрешността (фиг. 4). Стените на порите са



Фиг. 3. Модели на йонобменни мембрани: *a* – натоварени групи, закрепени върху потопен във воден разтвор носител; *б* – групите са фиксирани върху стените на водна капиляра; *в* – също като *a*, но средата е хидрофобна; *з* – също като *в*, но водната капиляра се намира в „безкрайна“ среда с ниска диелектрична константа



Фиг. 4. Схема на импрегнирана пора в биомиметичната мембрана

покрити с тънък воден слой, който съответства на водните канали в биомембраните.

Карбоксилните йонобмени групи, присъстващи като примеси върху полимерната нитроцелулозна матрица, са отговорни за катион/анионната селективност на тези канали; разстоянието между карбоксилните групи е подобно на това в естествените мембрани.

Свойствата на водните канали могат лесно да бъдат модифицирани чрез предварително третиране в различни разтвори преди импрегниране.

Описаните отнасяния на биомиметичните мембрани ги правят перспективни не само като моделни системи за изследване на фундаменталните механизми на биологичния трансмембранен транспорт, но и за различни практически приложения, като термочувствителни устройства за внасяне на лекарства в пациента, мембранни сензори и др.

8. ЙОНСЕЛЕКТИВНИ ЕЛЕКТРОДИ НА ОСНОВАТА НА НИТРОЦЕЛУЛОЗНИ ФИЛТРИ, НАПОЕНИ С ТЕЧНИ ЛИПИДИ

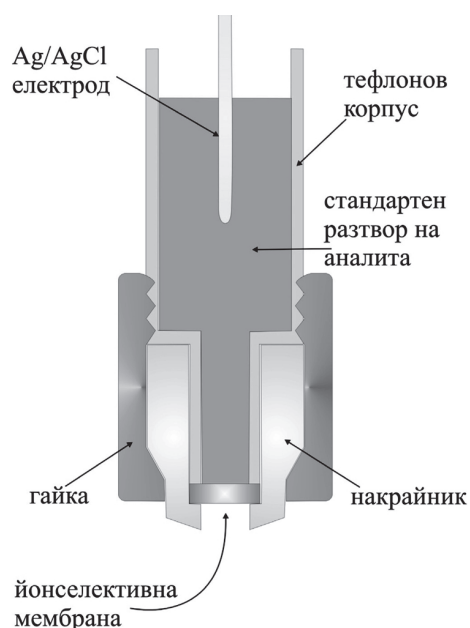
Йонометрията е аналитичен метод с широко приложение в екологията, биологията, медицината, клиничната химия. Като пример ще разгледаме аналитичното определяне на антиоксиданта емоксипин, използван в офталмологията. Методът се състои в пряко потенциометрично измерване с помощта на мембранный електрод, показан схематично на фиг. 5 [59].

Мембраната е нитроцелулозен филтър с диаметър на порите 2,5 μm , предварително напоен с изобутилов естер на лауриновата киселина. Зависимостта на електродния потенциал от съдържанието на препарата е линейна в широк концентрационен интервал. Това дава възможност за аналитично определяне на препарата в различни негови разтвори, например при различните етапи от производството му.

Подобни електроди се използват и за количествен анализ на други препарати, като папаверин-хлорид и новокаин [60]. Предимство на метода е малкият обем на анализираната проба и високата чувствителност. Например противовирусният препарат ремантадин може да бъде определен в концентрации до 10^{-6} М [61].

Използването на датчици от описания вид позволява напълно да се автоматизират измерванията, които по достъпност стават сравними със стандартното измерване на рН в лабораторната практика.

Както се вижда от обзора на литературата, полимерните мембрани намират оправдано широко приложение в редица области, като опазването на околната среда, биофизиката, клиничната химия и др.



Фиг. 5. Йонселективен електрод с импрегнирана ултрафилтърна мембрана

ЛИТЕРАТУРА

1. Tishchenko, G., M. Bleha. In: *Synthetic Polymers for Biotechnology and Medicine, Biotechnology Intelligence, Unit 4*, ed. R. Freitag, Eureka.com/Landes Bioscience, Texas, USA, 2003, 87.
2. Gebauer, K. H., J. Thommes, M.R. Kula. *Chem. Eng. Sci.*, **52**, 1997, 405.
3. Josic, J., J. Reusch, K. Loster et al. *J. Chromatogr.*, **590**, 1992, 59.
4. Langlots, P., K. H. Kroner. *J.Chromatogr.*, **591**, 1992, 107.
5. Santarelli, X. *J. Chromatogr.*, **706**, 1998, 13.
6. Petsch, D., T. C. Beeskow, F. B. Anspach et al. *J.Chromatogr.*, **693**, 1997, 79.
7. Guo, W., Z. Chang, Y. Yu et al. *Biomed. Chromatogr.*, **11**, 1997, 164.
8. Steneker, I., J. Biewenga. *Vox Sang*, **58**, 1990, 192.
9. Riverbi, R., C. Menini. *Vox Sang*, **58**, 1990, 188.
10. Kickler, T. S., W. Bell, P. M. Ness et al. *Transfusion*, **29**, 1989, 411.
11. Homma, J.Y. *Bacterial, Endotoxin, Chemical, Biological and Clinical Aspects*. Basel, 1984.
12. Sawada, Y., R. Fujii, I. Igami et al. *Appl. Environ. Microbiol.*, **51**, 1986, 813.
13. Vanhaecke, E., C. de Muynck, J. P. Remon et al. *J.Clin. Microbiol.*, **27**, 1989, 2710.
14. Gerba, C. P., K. Hou. *Appl. Environ. Microbiol.*, **50**, 1985, 1375.
15. Sawada, Y., R. Fujii, I. Igami et al. *J. Hyg. Camb.*, **97**, 1986, 103.
16. Evans-Strickfaden, T. T., K.H. Oshima, A.K. Highsmith et al. *J. Pharm. Sci. Technol.*, **50**, 1996, 154.
17. Meryman, H. T., M. Hornblower. *Trasfusion*, **26**, 1986, 101.

18. Wenz, B. *Transfusion Med. Rev.*, **4** (Suppl 1), 1990,3.
19. Bruil, A., H.A. Oesterom, I Steneker et al. *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1993, 1253.
20. Galaev, I. Yu., B. Mattiasson. In: *Synthetic Polymers for Biotechnology and Medicine, Biotechnology Intelligence, Unit 4*, ed. R. Freitag, Eureka.com/Landes Bioscience, Texas, USA, 2003, 116.
21. Kubota, H., N. Shiobara. *Reactive Functional Polymers*, **37**, 1998, 219.
22. Lee, Y. M., J. K. Shim. *Polymer*, **38**, 1997, 1227.
23. Nonaka, T., T. Yoda, S. Kurihara. *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **77**, 1994, 344.
24. Ito, Y., Y. Ochiai, Y. S. Park et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1997, 1619.
25. Liang, L., X. Feng, J. Liu et al. *Macromolecules*, **31**, 1998, 7845.
26. Kanazawa, H., Y. Kashiwase, K. Yamamoto et al. *Anal. Chem.*, **69**, 1997, 823.
27. Hosoya, K., K. Kimata, T. Araki et al. *Anal. Chem.*, **67**, 1995, 1907.
28. Bohanon, T., G. Elender, W. Knoll et al. *J. Biomater. Sci.*, 1968,1441.
29. Heskins, M., J. E. Guillet. *J. Macromol. Sci.* 1968, 1441.
30. Hoshino, K., H. Yamasaki, C. Chida et al. *J. Chem. Eng. Japan*, **30**, 1997, 30.
31. Liu, Y., M. Zhao, D. E. Bergbreiter et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1997, 8720.
32. Imanishi, Y., Y. Ito. *Pur. Appl. Chem.*, **67**, 1995, 2015.
33. Ringsdorf, H., J. Venzmer, F. M. Winnik. *Angew. Chem.*, **30**, 1991, 315.
34. Hayashi, H., K. Kono, T. Takagishi. *Bioconjugate Chem.*, **9**, 1998, 382.
35. Hayashi, H., K. Kono, T. Takagishi. *Biochim. Biophys. Acta*, **1280**, 1996, 127.
36. Tarvainen, T., T. Nevalainen, A. Sundell, B. Svarfvar, J. Hursylд, P. Paronen, K. Jdrvinen. *J. Control. Release*, **66**, 2000, 19.
37. Tarvainen, T., B. Svarfvar, S. Ekerman, J. Savolainen, M. Karhu, P. Paronen, K. Jdrvinen. *Biomaterials*, **20**, 1999, 2177.
38. Tarvainen, T., B. Svarfvar, M. Sддskilahti, A. Urtii, P. Paronen, K. Jdrvinen. *J. Ocular Pharmacol. Ther.*, **15**, 1999, 497.
39. Jaskari, T., Vuorio M., K. Kontturi, A. Urtti, J. Manzanares, J. Hirvonen. *J. Control. Release*, **67**, 2000, 179.
40. Jaskari, T., M. Vuorio., K. Kontturi, A. Urtti, J. Manzanares, J. Hirvonen. *J. Control. Release*, **70**, 2001, 219.
41. Bromberg, L., A. Klebanov. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 1994, 143.
42. Bromberg, L., A. Klebanov. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 1995, 1262.
43. Kocherginsky, N. M., K. J. Liu, N. M. Swartz. In *Biofunctional Membranes*, Ed. D. A. Bufferfield, New York, 1996, 163.
44. Кочергинский, Н. М., И. С. Осак, Ю. Ш. Мошковский. *Биофизика*, **29**, 1984, 624.
45. Кочергинский, Н. М., Л. Е. Бромберг, Г. С. Лескин. *Журн. Физ. Хим., сер. Биофиз. Хим.*, **61**, 1987, 1609.
46. Kocherginsky, N. M., L. E. Bromberg, I. S. Osak, Yu. Sh. Moshkovskii, Yu. M. Popkov, V. Skuratnik. *Biological Membranes*, **1**, 1985, 1734.
47. Kocherginsky, N. M., L. E. Bromberg. *Russ. J. Phys. Chem.*, **62**, 1988, 1112.
48. Кочергинский, Н. М., И. С. Осак. *Журн. Физ. Хим.*, **61**, 1987, 1952.
49. Kocherginsky, N. M., I. S. Osak, L. E. Bromberg, V. A. Karyagin, G. S. Leskin, Yu. Sh. Moshkovsky. *J. Membrane Sci.*, **30**, 1987, 39.
50. Кочергинский, Н. М., И. С. Осак. *Биофизика*, **33**, 1988, 83.
51. Кочергинский, Н. М., И. С. Осак, В. В. Демочкин, В. Л. Рубайло. *Биологические мембраны*, **4**, 1997, 838.
52. Kocherginsky, N. M., J. W. Stucki. In: *209 ACS National Meeting, Abstracts of Papers I&IC 069*, Anaheim, CA, 1995.
53. Kocherginsky, N. M., M. G. Goldfeld, I. S. Osak. *J. Membrane Sci.*, **45**, 1989, 85.

54. Kocherginsky, N. M., M. G. Goldfeld, I. S. Osak. *J. Membrane Sci*, **59**, 1991, 1.
55. Sandermann, H., Jr. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **87**, 1979, 789.
56. Kocherginsky, N. M., J. W. Stucki. *Environ. Sci. Technol.*, **34**, 2000, 3574.
57. Kocherginsky, N. M., J. W. Stucki. *Advances in Environ. Res.*, **5**, 2001, 197.
58. Shohami, E., A. Pani. *Biophys. J.*, **13**, 1973, 1242.
59. Кочерхинский, Н. М., А. А. Шведене, Н. М. Шведова. Определение эмоксипина с помощью мембранного электрода. *Биотехнологии*,
60. Камман, К. Работа с ионселективными электродами. Москва, 1980
61. Коергинский, Н. М., *Хим.-фарм. Журн.*, **7**, 1985, 775.

Постъпила ноември 2005

Efstathios Konstantinos Matsaridis
87, L.Iasonidi Blvd
Katerini 60100
Greece (Hellas)
Email: atlandas@phys.uni-sofia.bg