

УДК 616.61-78.

И. Ш. Абдуллин, Р. Г. Ибрагимов, О. В. Зайцева,
В. В. Парошин

ПЛАЗМЕННАЯ МОДИФИКАЦИЯ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МЕМБРАН ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Ключевые слова: мембраны, модификация, плазма, оксигенатор, гемодиализ.

Рассмотрено современное состояние мембранных технологий в сфере медицины, а также перспективы использования новых модифицированных композиционных мембран. Проведены исследования по модификации ряда композиционных полимерных мембран неравновесной низкотемпературной плазмой (ННТП). Установлено, что после обработки ННТП улучшаются физико-механические и эксплуатационные свойства мембран.

Keywords: membranes, modification, plasma, oxygenator, hemodialysis.

The current state of membrane technology in the field of medicine, as well as the prospects for the use of the new modified composite membranes. Studies on a number of modifications of composite polymer membranes nonequilibrium low-temperature plasma (NLTP). Found that after treatment NLTP improved physical, mechanical and performance properties of the membranes.

Мембранные технологии играют исключительную роль в развитии медицины. Основной тенденцией в развитии современных медицинских исследований является модернизация существующих методов использования мембран. Реализации этой тенденции способствует разработка нового диапазона функциональных свойств мембран, которая ведется в двух направлениях: разработка новых полимерных материалов и изменение свойств, т.е. модификация уже существующих мембран. Последнее направление является более перспективным, т.к. не требует дополнительных капиталовложений на освоение производства новых полимеров и мембран. В значительной степени развитие этого направления обеспечивается возрастающим спросом на новые мембранные материалы, предназначенные для биотехнологии и медико-биологического использования.

Анализ литературных данных показывает, что мембранные технологии имеют широкое применение в медицине.

Полимеры медицинского назначения широко используются в искусственных системах, имитирующих функции клеточных мембран человека, для разделения и диффузии: кислорода и углекислого газа, водяных паров, питательных веществ, метаболитов и других веществ [1, 2].

При хирургических операциях на сердце и легком кровообращение и газообмен осуществляется в аппаратах “искусственное легкое” – оксигенаторах, основу которых составляют наиболее физиологичные мембранные устройства [3]. С созданием оксигенаторов мембранного типа расширились и области их применения. Кроме обеспечения хирургии сердца оксигенаторы могут быть использованы в так называемой вспомогательной оксигенации для

восстановления функции легких, например, при пневмонии, силикозе, а также при реанимации.

Опыт применения таких мембран показал, что они должны удовлетворять основным требованиям: иметь высокую газопроницаемость по кислороду и углекислому газу; обладать биологической и химической совместимостью с кровью; отличаться достаточно высокой механической прочностью и стойкостью к химическим и физическим факторам, действующим на мембрану при ее стерилизации и эксплуатации.

Максимально повысить процессы газообмена при оксигенации крови (помимо оптимизации конструкции оксигенатора) возможно за счет эффективности мембраны, которая зависит от природы полимера и ее толщины. Высокая эффективность мембраны не столько позволяет варьировать проницаемость кислорода (гемоглобин крови усваивает строго определенный его объем), сколько важна для быстрого выделения (элиминации) углекислого газа из крови. Движущей силой элиминации CO_2 является небольшое парциальное давление в крови, которое не поддается произвольному регулированию извне. Следовательно, скорость выделения двуокиси углерода всецело зависит от эффективности и селективности самой мембраны.

Исследования условий использования полимеров в системах искусственного кровообращения, механизма массообмена в естественном легком и газопроницаемости полимерных мембран показали, что наиболее подходящими для оксигенаторных мембран являются материалы на основе полиоргано-носилосанов [4]. Важным является и то, что полиоргано-носилосаны обладают хорошими антитромбогенными свойствами. Применение изотропных мембран из полиэтилена, производных целлюлозы и других полимеров [5] не дало желаемых результатов

по эффективной оксигенации крови вследствие их малой проницаемости (табл. 1).

Таблица 1 - Проницаемость полимерных материалов, используемых в оксигенаторах

№	Материал мембраны	Газопроницаемость, $P \times 10^8 \text{ см}^3 \text{ см} / \text{с} \text{ м}^2 \text{ с} \text{ см} \text{ рт. ст.}$		Селективность $\text{PCO}_2 / \text{PO}_2$	Паропроницаемость по воде $Qg 10^8 \text{ г} / \text{см}^2 \text{ с} \text{ см} \text{ рт. ст.}$
		O_2	CO_2		
1	Полиэтилен	2,8	1,2	0,43	0,3
2	Политетрафторэтилен	1,5	3	2	0,03
3	Полидиметилсилоксан	55	330	6	20
4	Поликарбонатсилоксан	16	97	5,7	7
5	Этилцеллюлоза	2,1	4,1	1,95	—
6	Перфторбутират-этилцеллюлозы	5	25	5	—
7	Полиалкиленсульфон	10	40	4	—
8	Политетрафторэтилен пористый $D = 1 \text{ мкм}$	5000	5000	1	3600
9	Поли-4-метилпентен-1 с силиконовым маслом (1:1)	4	13	3,25	—

Одним из способов увеличения поверхности контакта кислорода с кровью и уменьшения толщины пленки крови на поверхности мембраны является использование капиллярной формы мембран. Она также позволяет увеличить рабочую площадь мембраны (в единице объема) и, следовательно, уменьшить габариты аппарата. В первых модулях такого типа использовались мембраны в виде пакета из капиллярных силиконовых трубок $0,5 \text{ м}^2$ (850 штук), длиной 30 см, с толщиной стенок 162 мкм и диаметром 625 мкм. Мембрана 1 м^2 имеет производительность 1л O_2 в минуту. Опробованные в качестве оксигенаторных мембран капилляры из полидиметилсилоксанов имели следующие недостатки: низкий процент открытых пор, большой внутренний диаметр и высокую стоимость. Поэтому были исследованы термопластичные полимеры (например, поли-4-метилпентен-1 – П4МП1), модифицированные жидкими силиконами. П4МП1 смешивали с силиконовым маслом вязкостью 10 сСт при нагревании и экструдировали в полые волокна с внутренним диаметром 50 мкм и толщиной стенки 10 мкм. Прочность такого волокна при растяжении – 5 МПа. Газопроницаемость модифицированных волокон достигала 85% от проницаемости медицинской резины из силикона. При рециркуляции крови человека за 24 часа через оксигенатор с полыми волокнами (площадью 1 м^2) не было обнаружено заметного увеличения содержания силикона в крови.

Работы японских ученых с литьевыми и экструзионными составами силиконовых каучуков позволили создать капиллярные мембраны с наружным диаметром до 300 мкм и толщиной стенки до 50 мкм [6]. Фирма “Baxter” (США) запатентовала мембрану из полого волокна, в том числе и из силиконов, с

обвивающей его на определенном расстоянии по шагу монофиламентной нитью [7]. Разновидностью этого является половолоконная мембрана со сформированными на внешней поверхности волокна овальными выступами 10–30 мкм, занимающими до 60% поверхности мембраны [8]. Предложенные капиллярные мембраны (рис. 1) пригодны для увеличения турбулизации потока крови и, следовательно, повышения эффективности оксигенации.

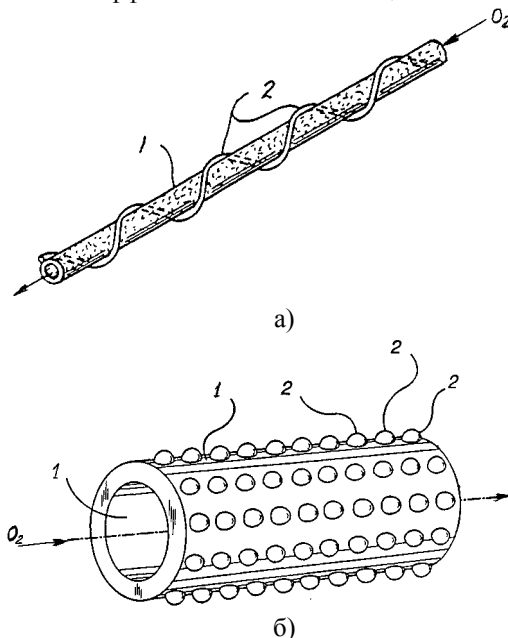


Рис. 1 - Половолоконные мембраны для оксигенатора: 1 – половолоконная мембрана, 2 – монофиламентная нить (а), овальные выступы (б)

Отечественные исследователи разработали несколько вариантов пленочных асимметричных мембран на основе винилтриметилсилана (мембрана-ПВТМС) [9], полиарилат-полисилоксана (мембрана-Силар) [10] и ПК-ПДМС (мембрана-Карбосил-АС) (рис. 2) [11]. Последние были использованы в плоскостных моделях оксигенаторов [12, 13].

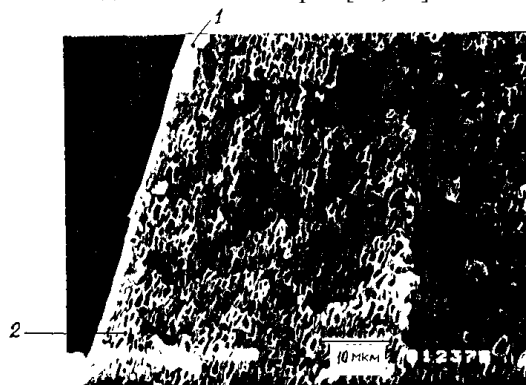


Рис. 2 - Электронная микрофотография асимметричной мембраны из поликарбонатсилоксана: 1 – диффузионный слой, 2 – пористый слой

Высокая эффективность мембран для оксигенаторов была в дальнейшем достигнута за счет использования пористых плоских и волоконных систем из гидрофобных политетрафторэтилена [5], полипропилена (GELGARD) и других полимеров.

Технология изготовления пористых мембран связана с подбором фракций гранул полимера определенного размера и режимов их прессования, а также режимов экструзии и вытяжки образующихся пленок и волокон [13]. Разброс по размерам пор, например, для фторопластовой мембраны лежит в диапазоне 2–6х10 А. Поэтому газовые потоки через пористые мембраны значительно больше (табл. 1), чем через сплошные, и площади газообмена в оксигенаторе меньше (1 м² вместо 3–5 м²).

Однако, как показали последние исследования, такие мембраны имеют и ряд недостатков, связанных с их пористой структурой: 1) возможность попадания пузырьков газа в кровь, что может вызвать эффект послеоперационного невротического расстройства; 2) гидрофилизация липидами крови поверхности пор волокна и проникновение крови в поры, что приводит к ухудшению газопереноса и 3) отрицательное влияние газовых менисков в устьях пор мембраны, создающих высокое поверхностное натяжение крови [14, 15].

Недостатки пористых мембран можно нивелировать путем нанесения на их поверхность однослойной, микронного уровня сплошной пленки, например, из полиарилат-полисилоксана [16], которая обладает высокой газопроницаемостью и хорошей гемосовместимостью. Скорость переноса кислорода для данной модифицированной мембраны в виде полого волокна из полипропилена составляет до 97%, а скорость элиминации углекислого газа – до 75% от соответствующих показателей непокрытой мембраны.

Разработки мембран асимметричной структуры для оксигенаторов в последнее время приобрели доминирующее значение, так как помимо высокой эффективности тончайший, плотный слой на основе силиконов или их сополимеров исключает опасность тромбообразования и внесения инфекции в кровь с пузырьками воздуха. На такие мембраны дополнительно может быть нанесен слой альбумин-гепаринового покрытия, прочно фиксированного на мембране, что способствует повышению оксигенации и элиминации углекислоты при внелегочном газообмене [17].

Кожный покров человека, состоящий из коллагеновых белков, является идеальной природной мембраной, выполняющей многочисленные обменные и защитные функции. Как известно, число травмированных людей в результате техногенных, стихийных, бытовых и других случаев очень велико и большую часть из них занимают люди с поражением участков кожи. Замена поврежденных участков кожи человека путем трансплантации здоровой в случае другого реципиента лимитирована процессами ее отторжения, а реплантация кожи у одного и того же человека ограничена площадью раневой поверхности [1].

Тем не менее, достигнуты определенные успехи по выращиванию клеток кожи на микросферах или пленках из газопроницаемых и биосовместимых материалов и размножению их в биосредах с целью пересадки на раневые участки кожи [18].

Для предотвращения процессов обезвоживания и интоксикации организма (пары воды проходят через неповрежденную кожу со скоростью 8,5–12,5 г/м²ч, а в области без нее в 10 раз больше) в результате травмированных областей эпидермы большое значение приобретает метод лечения с использованием специальных полимерных покрытий, осуществляющих функцию “искусственной кожи”.

Примером закрывающей пленки-повязки из гидрофильной полиуретановой мембраны, не содержащей лекарства, является широко известный материал “Op-Site”, на который по краям нанесен липкий фиксирующий слой. Лечение раны происходит за счет создания под “дышащей” пленкой оптимальной водной микросреды. Однако для предотвращения инфекции необходимо систематически применять антибиотики, и во время снятия повязки наблюдается болевой эффект [2].

В США создано покрытие “Spandra” с внешним мембранным слоем из полиуретансилоксана, пористым пенополиуретаном и адгезивным слоем, содержащим лекарственное начало пролонгированного выделения в рану (рис. 3). Отмечено, что чем больше содержание силоксановой составляющей в покрытии, тем меньше оно прилипает к ране [19].

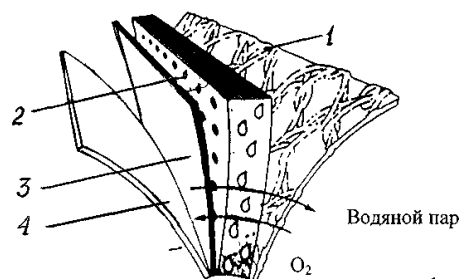


Рис. 3 - Трехслойное строение покрытия “Спандра”: 1 – пропитанная ткань, 2 – слой, контролирующий высвобождение лекарства, 3 – мембрана, 4 – антиадгезионная бумага

В последнее время разрабатываются покрытия с использованием гидрогелей на основе полиакриламида, полиакрилата натрия и поливинилпирролидона (ПВП) [20], гиалуроновой кислоты [21], а также из полигликолида или его сополимеров и ПВП [22]. Природные покрытия на основе полисахаридов и фторкаучука [23], хитозана [24], коллагена и синтетического полилактида [25], коллагена и гликозаминогликана (с верхним слоем из силиконового эластомера) [26], обладающих способностью к рассасыванию в экссудате, представляют несомненный интерес. Тонкая мембрана из силоксановых сополимеров для оксигенаторов может быть использована для этих целей в комплексе с двумя слоями из ПЭГ или ПВС и сополимеров лактида с гликолидом [27]. Показана перспективность “искусственной кожи”, состоящей из губчатого коллагена, биодеградирующей синтетической поли-L-молочной кислоты с антибиотиком. Покрытие содержит верхний, тонкий мембранный газопроницаемый слой из силикона, регулирующий процессы паро- и газообмена [28].

При разработке искусственной почки главное значение придается созданию новой мембраны, ко-

торая бы селективно выделяла из крови отработанные вещества. К гемодиализным мембранам предъявляются следующие требования. Во-первых, мембраны для гемодиализа должны обеспечивать высокий клиренс (т.е. высокую степень очистки) и высокую проницаемость; это позволит снизить продолжительность сеанса гемодиализа и повысить качество очистки. Во-вторых, важным параметром гемодиализных мембран, ввиду специфики их использования, является биосовместимость — отсутствие патологической реакции при контакте крови с биоматериалами экстракорпорального контура кровообращения и компонентами диализирующего раствора.

Эта характеристика является очень важной, поскольку высокая биосовместимость позволяет избежать большого количества побочных эффектов и осложнений, возникающих в процессе гемодиализа. Кроме того, важными требованиями к гемодиализным мембранам является их стоимость и способность к стерилизации. В случае гемодиализа стоимость мембран является крайне важным параметром, поскольку необходимая частая их смена.

В настоящее время гемодиализных мембран много. Для практической работы важно знать гидравлическую проницаемость мембраны, так как ею обусловлен коэффициент ультрафильтрации гемодиализатора. По данному параметру мембраны подразделяют на:

- мембраны с нормальной проницаемостью (low-flux);
- мембраны с высокой проницаемостью (high-flux).

Кроме того мембраны для гемодиализа можно классифицировать по материалу, из которого изготовлены мембраны. По этой классификации мембраны, применяемые в гемодиализе, можно разделить на два класса см. (рис. 4): мембраны на основе целлюлозы и синтетические мембраны. Мембраны на основе целлюлозы — чаще всего гомогенные; синтетические мембраны -гетерогенные.

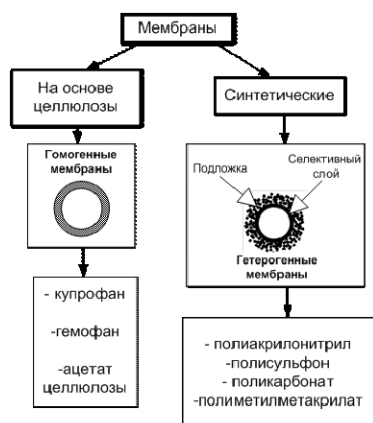


Рис. 4 - Классификация мембран для гемодиализа

Ниже представлены некоторые виды современных гемодиализных мембран, на примере которых можно проследить, как выполняются предъявляемые к мембранам требования.

Примером синтетической мембраны может служить мембрана Diapes®. Она представляет собой композитную мембрану, имеющую в своем составе гидрофильную и гидрофобную части.

Мембрана Diapes® состоит из гидрофобного полиэфирсульфона и гидрофильного поливинилпирролидона. Это придает мембране хороший профиль биосовместимости с низким взаимодействием с компонентами крови. Структура мембраны Diapes® представляет собой комбинацию из трех слоев с различным размером пор и функциональностью, что позволяет применять мембрану в широком диапазоне требований ультрафильтрации и конвекции. Толщина мембраны Diapes® составляет около 30 микрон.

Одним из отличительных свойств мембраны Diapes® является высокая по сравнению с традиционными мембранами проницаемость для средних молекул, благодаря чему она обладает повышенными очищающими свойствами в отношении различных протеинов и связанных с протеинами токсинов.

HEMOPHAN® - целлюлозная мембрана, которая была разработана с целью улучшения биосовместимости мембраны CUPROPHAN®, сохраняя очищающие свойства мембраны из купрофана.

HEMOPHAN® представляет собой первую диализную мембрану, изготовленную на основе целлюлозы, модифицированной путем замены некоторых гидроксильных групп диэтиламиноэтильными радикалами (DEAE). Положительно заряженные группы DEAE повышают градиент концентрации на мембране отрицательно заряженных фосфатов и увеличивают их клиренс. С одной стороны, мембрана HEMOPHAN® сохраняет хорошие механические свойства, характерные для целлюлозных мембран, а с другой - обеспечивает хорошую биосовместимость при взаимодействии с кровью, уменьшая побочные эффекты.

Биополимер SMC представляет собой синтетически модифицированную целлюлозу, в которой часть гидрофильных гидроксильных групп заменена гидрофобными бензильными. Это позволяет мембранам на основе SMC сочетать высокие очищающие свойства целлюлозных мембран с повышенной биосовместимостью синтетических.

Бензил-целлюлоза, благодаря сильным химическим связям и физическим свойствам, оказывается более стабильной, чем любая другая модифицированная целлюлоза. При этом полностью отсутствует риск выделения токсичных синтетических компонентов.

Из всего вышесказанного можно сделать следующий вывод: мембраны на основе целлюлозы имеют более высокую очищающую способность (высокий клиренс), в то время, как синтетические мембраны имеют более высокую биосовместимость. В связи с этим, в настоящее время применяют мембраны из синтетически модифицированной целлюлозы, в которых сочетаются свойства и синтетических, и целлюлозных мембран.

В работе [29] представлены результаты исследований по применению полимерных трековых мембран с наноструктурированной поверхностью в

качестве эксплантодренажа для хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Для наноструктурирования поверхностного слоя мембран применена обработка в кислородсодержащей плазме. В эксперименте *in vivo* изучена тканевая реакция глаз кроликов на имплантацию дренажа. Результаты гистологического исследования продемонстрировали минимальную воспалительную клеточную реакцию на дренаж. После антиглаукоматозных операций определялись плоские разлитые фильтрационные подушечки и во всех случаях была достигнута стойкая стабилизация внутриглазного давления.

К достоинствам трековых мембран можно отнести высокую механическую прочность по сравнению с другими видами мембран, химическую и биологическую инертность, возможность работы при температуре до 120 °С, малое содержание возможных примесей, которые могут мигрировать в фильтрат, возможность тангенциальной механической очистки поверхности мембраны.

Эти достоинства обеспечивают внеконкурентность фильтров. Тем не менее, они обладают и некоторыми недостатками:

- фильтры улавливают только микроорганизмы и болезнетворные бактерии, размер которых превышает 0,4 мкм;
- срок жизни мембраны определяется в большой степени её механической прочностью, эластичностью и истираемостью при тангенциальной механической очистке, которая всё-таки имеет место;
- желательно было бы облегчить отмывку поверхности картриджа мембранного фильтра за счет материала с поверхностью мембраны;
- пропускная способность фильтрата через некоторое время работы ухудшается в результате уменьшения размера пор, вызванного набуханием полимера.

Исключение этих недостатков ещё более повысит качество бытовых мембранных фильтров для очистки воды, обеспечивая создание бактерицидного картриджа мембранного фильтра с высоким ресурсом работы при постоянной пропускной способности фильтра.

Развитие методов синтеза и модификации медицинских полимеров и сополимеров, взаимопроникновение идей и методов химии, биологии и медицины позволяют перейти к решению важнейших задач теоретической и практической медицины. Функциональные свойства полимерных мембран нового поколения определяются их химической природой, надмолекулярной структурой и свойствами поверхности, находящейся в контакте с биологической средой или живым организмом. Таким образом, эти свойства тесно связаны с характеристиками полимерной поверхности и определяют методы целенаправленного изменения этих свойств.

Большинство методов модификации мембран имеет ряд недостатков. По сравнению с другими методами модификации композиционных мембран, плазменная технология имеет следующие преимущества:

-экологичность, т.к. вредные вещества не используются для обработки и не образуются в виде побочных продуктов;

-обеспечение воспроизводимых результатов благодаря использованию программируемого регулятора процесса;

-автоматизация и интегрируемость в технологические линии;

-щадящее воздействие на композиционные мембраны из-за отсутствия значительной температурной нагрузки;

-отсутствие воздействия агрессивных химических на обрабатываемые материалы [30-33].

При обработке ННТП полимерных мембран (ацетатцеллюлозных, фторопластовых, полисульфоновых, полиэфирсульфоновых) в качестве плазмообразующего газа применялся чистый аргон, аргон с добавками воздуха, азота, пропана и бутана. Модифицированные мембраны помещались в камеру на специальных подставках. Время обработки мембран плазмой изменялось в диапазоне от 1 до 15 мин. Расход плазмообразующего газа через разрядную камеру был равен $G=0.04$ г/с, давление $P=26,6$ Па, напряжение изменялось от 1,5 до 7,5 кВ.

Изменения в структуре полимерных композиционных мембран в результате обработки ВЧЕ-плазмой пониженного давления оценивали с помощью электронной сканирующей микроскопии MultiMode V производства фирмы Veeco (США).

Физико-химические свойства мембранного элемента позволяют регулировать медико-биологические функции аппаратов и покрытий и, следовательно, их лечебные свойства. В результате модификации ННТП мембраны приобретают оптимальную пористую структуру, повышают селективные и производительные свойства, а также становятся более гидрофильными. Повышение этих свойств позволит вывести мембранные технологии в медицине на более высокий качественный уровень.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Наноматериалы и нанотехнологии» при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» по госконтракту 16.552.11.7060.

Литература

1. Полимеры медицинского назначения. // Под ред. Сэноо Манабу. М.: Медицина. 1981.
2. Никулина Е.П. Применение полимерных материалов в медицине за рубежом / Е.П. Никулина// М.: НИИТЭХИМ, 1984, № 9.
3. Galletti P. Appliance of plastics in membrane oxygenators / P. Galletti // J. Biomed. Mater. Res. 1971. V. 5, No 1, P. 129–134.
4. Райгородский И.М., Савин В.А. Применение газопроницаемых полимерных мембран в медицине/ И.М. Райгородский, В.А. Савин // Пластмассы. 1976. № 1, С. 61–65.

5. Krajewska B., Lezko M. Oksygenatory membranowe krwi / B. Krajewska, M. Lezko // Polim. med. 1983. V. 13, No 3–4, P. 93–115.
6. US. Pat. № 5.964.725, 1999. Gas exchange apparatus using improved silicon rubber hollow.
7. PCT. WO 95/34373, 1995. Monofilament spacing of hollow fiber membranes and blood oxygenation devices incorporating same.
8. PCT. WO 00/01472, 2000. Means for improving transport from hollow fiber membranes and membrane molecules.
9. Карачевцев В.Г., Бон А.И., Дубяга В.П. и др. Анализ кривых фазового равновесия систем блок-сополимер Силар – растворитель – осадитель для получения мембран / В.Г. Карачевцев, А.И. Бон, В.П. Дубяга // Высокомолекул. соед. Сер. А. 1988. Т. 30, № 4, С. 737–743.
10. Листвойб Г.И., Райгородский И.М., Гольдберг Э.Ш. Влияние композиционной неоднородности на структуру, фазовое состояние и свойства концентрированных растворов поликарбонат-полидиметилсилоксановых блок-сополимеров и мембран на их основе / Г.И. Листвойб, И.М. Райгородский, Э.Ш. Гольдберг // Высокомолекул. соед. Сер. А. 1991. Т. 33, № 4, с. 778–784.
11. Пат. РФ № 2017503, 1994. Массообменное устройство.
12. Пат. РФ № 2108115, 1998. Массообменное устройство.
13. PCT. WO 96/38221, 1996. Method of producing hollow fiber polymer membranes.
14. Montoya J., Shanley C., Bartlett R. Plasma leakage through microporous membranes; role of phospholipids / J. Montoya, C. Shanley, R. Bartlett // Trans. ASAIO. 1992. V. 38, P. 339.
15. Karichev Z., Muler A., Vishnevsky M. Spontaneous gas bubbling at microporous oxygenators / Z. Karichev, A. Muler, M. Vishnevsky // Artif. Organs. 1999. V. 23, No 10, P. 904.
16. Каричев З.Р., Мулер А.Л. Применение композиционных полуволоконных мембран для оксигенации крови / З.Р. Каричев, А.Л. Мулер // Теор. основы хим. технол. 2001. Т. 35, № 4, С. 1–7.
17. Пат. РФ № 2048818, 1995. Мембранный оксигенатор.
18. Пат. РФ № 2104039, 1998. Заменитель живой кожи, способ его получения и способ обработки повреждений живой кожи.
19. Сцихер М. и др. Спандра: Раневая повязка длительного высвобождения / М. Сцихер М. // Отчет института стоматологических исследований армии США, 1989.
20. Пат. РФ № 2157243, 2000. Гидрогелевая композиция и перевязочные средства из нее для лечения ран различной этиологии.
21. Пат. РФ № 2162343, 2001. Биосовместимый полимерный материал и способ его получения.
22. Пат. РФ № 2120306, 1999. Средство для лечения ран и ожогов.
23. Пат. РФ № 2091082, 1997. Покрывание для ран и способ его получения
24. Пат. РФ № 2031661, 1995. Средство для лечения ран и оказания первой медицинской помощи.
25. Пат. РФ № 2117492, 1998. Ранозаживляющее и остеопластическое средство.
26. Yannas I. et al. Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin // Science. 1982. V. 215, No 8, P. 174–176.
27. Пат. РФ № 2125859, 1999. Медицинская повязка.
28. Matsuda K. Evaluation of a bilayer artificial skin capable of sustained release of an antibiotic / K. Matsuda[et al.]. // Biomaterials. 1992. V. 13, No 2, P. 119–122.
29. Райгородский И.М. Газодиффузионные мембранные материалы для оксигенации крови и “искусственной кожи” / И.М.Райгородский [и др.]. // Крит. технол. Мембраны. - 2002.- № 14. С. 18–28.
30. Абдуллин И.Ш., Нефедьев Е.С., Ибрагимов Р.Г., Парошин В.В. Усовершенствование технологии производства трубчатых ультрафильтров БТУ-0,5/2// Вестник Казанского технологического университета.- 2012.- №6.- С.50-54.
31. Абдуллин И.Ш., Нефедьев Е.С., Ибрагимов Р.Г., Парошин В.В. Применение мембранной технологии для очистки сточных вод кожевенно-обувных предприятий// Вестник Казанского технологического университета.- 2012.- №6.-С.21-27.
32. Абдуллин И.Ш. Модификация композиционных мембран/ И.Ш. Абдуллин [и др.] // Вестник Казанского технологического университета.- 2012.- №15.-С.76-84.
33. Абдуллин И.Ш. Композиционные мембраны/ И.Ш. Абдуллин [и др.] // Вестник Казанского технологического университета.- 2012.- №15.-С.63-66.

© **И. Ш. Абдуллин** - д.т.н., проф., проректор по НР КНИТУ; **Р. Г. Ибрагимов** - к.т.н. доцент кафедры ТОМЛП КНИТУ, modif@inbox.ru; **О. В. Зайцева** – асп. каф. ПНТБМ КНИТУ, olesya-zef@yandex.ru; **В. В. Парошин** – асп. той же кафедры, dulchi_vlad@mail.ru.