

SELEKTIVE SORPTION OF CREATININ ON ACTIVITY CARBON WITH *o*-VINYLBenzoic ACID

G. A. CHOUKHAJIAN, M. S. MATSOYAN, L. R. GALSTIAN,
L. A. SAAKIAN and E. S. GABRIELIAN

The possibility of selective sorption of the biological toxin creatinin from the blood serum of urological patients and aqueous solutions on carbon IGI-40 coated with *o*-vinylbenzoic acid polymer has been studied. It has been established that chemisorption also takes place along with usual sorption and the absorbing ability of carbon coated with *o*-vinylbenzoic acid polymer exceeds significantly that of carbon IGI-40.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ю. М. Лопухин, М. Н. Молоденков, Гемосорбция, Изд. «Медицина», М., 1978.
2. K. E. Hagstam, L. E. Larssen, Acta med. Scand, 180, 593 (1966).
3. Г. М. Погосян, Т. Г. Карапетян, С. Г. Мацолян, ВМС, 12Б, 463 (1970).
4. В. Л. Гордон, Сб. тр. II МОЛГМИ, М., 1977, стр. 16—21.
5. М. И. Ульянов, Н. П. Микаелян, Сб. тр. II МОЛГМИ, М., 1977, стр. 170—175.

Армянский химический журнал, т. 37, № 10, стр. 657—662 (1984 г.)

УДК 615.462:615.451.35/0.3:617

ПОЛИМЕРНЫЕ САМОКЛЕЮЩИЕСЯ ДУБЛИРОВАННЫЕ ПЛЕНКИ С КРОВОСТАНАВЛИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Г. А. ЧУХАДЖЯН, Ф. А. САРҚИСЯН, С. А. КАРАПЕТЯН
и Э. С. ГАБРИЕЛЯН

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 12 VI 1984

Разработаны эффективные кровостанавливающие составы на основе водных растворов солей Fe (III) и Ca (II). Для предотвращения ожогов, вызываемых этими солями, дополнительно в состав вводятся биосовместимые полимеры—поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), а также цетилакридинийхлорид (ЦПХ), ϵ -аминокапроновая кислота (ϵ -АКК) и др. На их основе приготовлены дублированные самоклеющиеся пленки с кровостанавливающей активностью. В эксперименте на животных показана высокая гемостатическая активность созданных пленок.

Табл. 2, библиографические ссылки 15.

Ранее нами сообщалось о создании дублированных пленок, состоящих из гидрофильного и гидрофобного слоев и способных склеиваться с органами и тканями при контакте [1]. Путем введения в гидрофильный слой различных препаратов (антибиотиков, витаминов, маслорастворимых препаратов) указанным пленкам удалось придать выраженный терапевтический эффект—антибактериальные, антимикробные, противоожоговые и другие свойства [2, 3].

Целью настоящей работы являлось создание дублированных самоклеющихся пленок с кровостанавливающей способностью.

Предварительно были проведены исследования по созданию высокоэффективных гемостатических составов, сохраняющих свою активность при большом разбавлении для дальнейшего включения их в состав пленок. В первую очередь исследовалась гемостатическая активность водных растворов солей металлов, издавна известных как кровеостанавливающие средства. Эффективность предложенных составов была проверена по свертываемости крови в условиях *in vitro*. Показателями свертывания служили: время свертываемости [5], время рекальцификации плазмы [6], протромбиновый индекс [7].

Составы готовились растворением солей в 100 мл дистиллированной воды:

150 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 150 г CaCl_2 , 75 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + 75$ г CaCl_2 ,
15 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + 135$ г CaCl_2 , 135 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + 15$ г CaCl_2

В ходе работы обнаружено, что в отдельности как соли железа, так и кальция не вызывают эффективную гемокоагуляцию. Однако сочетание их приводит к синергизму. Водный раствор хлористого кальция по сравнению с нормой свертывает кровь гораздо позже ($342 \pm 16,9$ с, более 10 мин). Раствор хлорного железа свертывает кровь быстро, в среднем за $41,6 \pm 0,9$ с, а смесь солей треххлористого железа и хлористого кальция в различных соотношениях—практически мгновенно. Наиболее эффективно соотношение солей $\text{Fe}:\text{Ca}=9:1$. Время свертывания его составляет $20,2 \pm 0,5$ с, что вдвое меньше времени свертывания крови раствором $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в воде. Остальные показатели свертывания крови (время рекальцификации, протромбиновый индекс) также подтверждают практически мгновенное действие смеси $\text{Fe}+\text{Ca}$. Полученные данные позволяют говорить о том, что максимальный гемостатический эффект, получаемый при сочетании солей Fe и Ca, по-видимому, создается за счет синергического действия соответствующих ионов. Выяснено, что гемостатическая эффективность раствора при разбавлениях в 2, 4, 6, 8, 10 раз не меняется.

Общезвестно, что соли железа вызывают ожоги на раневых поверхностях. С целью исключения указанного недостатка в разбавленные в 10 раз растворы смеси солей железа и кальция вводились полимеры—ПВС, ПВП, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), а также γ -аминокапроновая кислота (γ -АКК), цетилпиридинийхлорид (ЦПХ).

Гемостатическая активность предложенных составов сравнивалась с гемостатической активностью известных гемосоставов «Амифер», $\text{AlCl}_3 + \text{ЦПХ}$, галловая кислота + ПВС + AlCl_3 [4, 9, 10], приготовленных также на основе солей металлов.

Гемостатическая эффективность вышеуказанных смесей была проверена по времени свертывания крови, исследовалась также резистентность полученных сгустков к лизису [8], ибо одним из важных условий, предъявляемых к эффективным гемостатическим препаратам, является образование ими плотного кровяного сгустка, не подвергающегося лизису. Этим уменьшается возможность повторного кровотечения. Результаты определения времени свертывания гемостатических составов сведены в табл. 1.

Кровоостанавливающая активность гемосоставов с полимерами*

Показатель	Контроль	№ состава						
		1	2	3	4	5	6	7
Время свертываемости, с	300	30	25	30	38,3	17	30	31,5

* Все составы готовили растворением указанных веществ в 100 мл дистиллированной воды.

Составы: 1) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \epsilon\text{-АКК} + \text{NaCl}$, 2) $\text{AlCl}_3 + \text{ЦПХ}$, 3) $\text{AlCl}_3 + \text{галловая кислота} + \text{ПВС}$, 4) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2 + \text{ЦПХ}$, 5) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2 + \epsilon\text{-АКК}$, 6) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2 + \text{ПВП}$, 7) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2 + \text{KMnO}_4$.

Из табл. 1 следует, что все предложенные составы обладают высокой коагулирующей способностью по сравнению с нормой. Наибольший эффект проявляет состав № 5.

Далее, для создания эффективных гемостатических биосовместимых биодеструктурируемых пленок, используемых как при наружных, так и при внутренних кровотечениях, выбранные гемостатические смеси вводились в состав ранее разработанной дублированной пленки. Гемостатический раствор смешивался с водным раствором гидрофильного полимера, содержащего также различные вспомогательные вещества. Полученная смесь наносилась на готовую пленку—подложку (гидрофобный слой), как описано ранее [1—3], равномерно распределялась по поверхности гидрофобного слоя и сушилась. С целью улучшения адгезивных свойств двухслойной пленки в ее гидрофильном слое частично омыленный поливинилацетат марки «Сольвар» заменялся сополимером винилпирролидон-винилацетат с соотношением исходных компонентов 90 : 10. Распределение гемостатического состава в сополимере так же равномерно, как и в случае «сольвара».

Результаты исследований по определению гемостатической активности полученных пленок на поврежденной печени крыс-самцов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Кровоостанавливающая эффективность пленок с разными гемостатическими составами

Показатель	Контроль 1	Контроль 2	Пленки с составом, №						
			1	2	3	4	5	6	7
Время свертывания крови, с $M \pm m \quad n=6$	$90 \pm 3,2$	$65 \pm 1,8$	$20,3 \pm 0,96$	$10 \pm 0,3$	$10,1 \pm 0,5$	$10 \pm 0,5$	$12 \pm 0,8$	$20 \pm 0,3$	$25 \pm 0,8$

Полученные данные статистически достоверны ($P < 0,001$). Можно отметить, что при контактировании гемостатических пленок с кровоточащей поверхностью паренхимы коагуляция крови максимально ускоряется.

При сравнительном анализе данных, представленных в табл. 2, выясняется следующее: 1) пленки, содержащие гемостатические составы 2—5 ускоряют процесс свертывания крови по сравнению с контролем 1 в 9 раз и по сравнению с контролем 2 в 6,5 раз.

При сравнении данных табл. 1 и 2 можно заключить, что гемостатическая эффективность предложенных составов значительно повышается при их введении в состав пленок. Все приготовленные гемостатические пленки в виде нового лекарственного средства могут выполнять роль эффективных коагулянтов при небольших наружных и внутренних кровотечениях.

Экспериментальная часть

Исходные материалы и препараты. Хлорное железо, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, марки «х. ч.» по ГОСТ 4147—74, применялся без дополнительной очистки. Хлористый кальций плавленный, реактив по ГОСТ 4460—66. ϵ -аминокапроновая кислота—по ТУ 6—09—270—70. Карбоксиметилцеллюлозу применяли по МРТУ-67. Полиэтиленгликоли (ПЭГ)—импортные образцы (Shuchardt Mun., ФРГ) или по МРТУ 42 № 3179—63 и № 3175—63. Полиоксэтилированные производные сорбитана (твины)—по МРТУ 42 № 3307—63, а также препараты фирмы (Ferak—Berlin, ФРГ).

Поли-2-оксиэтилметакрилат, получали по [11], сополимер 2-оксиэтилметакрилата с винилпирролидоном и этиленгликольдиметакрилатом—по [12], а сополимер с *n*-дивинилбензолом—по [13]. Частично омыленный поливинилацетат—применялся промышленный образец марки «Сольвар» после 2-кратного переосаждения спиртом из водного раствора. Сополимер винилпирролидона с винилацетатом (ВП-ВА) с соотношением исходных мономеров 90 : 10, получали по [14]. Поливинилпирролидон—применялся полимер (М. в. 36120 ± 2700), медицинский.

Методика приготовления пленок с гемостатическим составом. Гидрофобный слой двухслойной полимерной пленки отливался из спиртового раствора поли-2-оксиэтилметакрилата или его сополимеров.

Технология приготовления гидрофильного слоя пленки: определенное количество раствора «сольвар» смешивали с гемостатическим раствором. Полученную смесь гомогенизировали в течение 15 мин до полного растворения компонентов и отливали на готовую гидрофобную подложку.

1. Гидрофильный пленочный слой (подложка) отливался из раствора 18 г сополимера ВП-ВА и 1 г ПЭГ-1500 в 60 мл воды на предварительно силиконизированную поверхность площадью 400 см².

2. Раствор сольвара : 9 г сольвара и 1 г ПЭГ-1500 растворяли в 60 мл дист. воды.

Для отливки гидрофильного и гидрофобного слоев расходуется по 6 мл растворов.

3. Гемостатические растворы: состав № 1. 4 г ϵ -АКК растворяли в 10 мл дист. воды, добавляли 0,9 г NaCl, 200 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + 85 мл воды и перемешивали до полного растворения компонентов.

Состав № 2, 0,5 г ЦПХ растворяли в 10 мл дист. воды, добавляли 25 г $AlCl_3$, 90 мл воды и перемешивали.

Состав № 3. 15 г ПВС и 50 мл дист. воды нагревали до 90° , добавляли 1 г галловой кислоты и 2,5 г $AlCl_3$ +50 мл дист. воды и хорошо все перемешивали.

Состав № 4. 15 г сольвара растворяли в 60 мл горячей дист. воды, добавляли раствор 1,5 г $CaCl_2$ в 10 мл дист. воды, затем 13,5 г $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ в 20 мл дист. воды и 0,45 г ЦПХ. Смесь гомогенизировали 15 мин.

Состав № 5 аналогичен составу № 4, вводя вместо ЦПХ 0,45 г е-АКК.

Состав № 6 аналогичен составу № 4, вместо ЦПХ вводили 0,45 г ПВП.

Состав № 7 аналогичен составу № 4, вместо ЦПХ вводили 0,45 г КМЦ.

Полученные пленки с составами № 1, 4, 5, 6, 7—желто-коричневого цвета, гидрофильные стороны матовые, гидрофобные—блестящие. Инси равномерно распределены по всей площади дублированной пленки.

Пленка с составом № 3—прозрачная, блестящая, ингредиенты смеси равномерно распределены по всей площади дублированной пленки. Адгезия пленки хорошая.

Пленки с составами № 4, 5, 7 содержат $0,25 \text{ мг/см}^2$ ионов Fe^{+3} и $0,03 \text{ мг/см}^2$ ионов Ca^{+2} . Пленка с составом № 1 содержит 3 мг/см^2 ионов Fe^{+3} , а пленка с гемосоставом № 2 белого цвета, с очень хорошей клейкостью, содержит $0,38 \text{ мг/см}^2$ ионов Al^{+3} .

Упаковка и стерилизация пленок. В зависимости от предназначения пленки готовились различной толщины и разрезались на части размерами от $1 \times 1 \text{ см}$ до $50 \times 50 \text{ см}$, упаковывались в мешочки по 2 шт. с прослойками из пергаментной бумаги, герметично сваривались и стерилизовались. Стерилизовали облучением из источника Co^{60} на воздухе дозами 2,5 Мрад или УФ лампами БУВ-30 и ОБП-450 при 30-минутной выдержке на расстоянии 10—15 см от ламп. Эти условия достаточны для стерилизации пленок с полным сохранением их физико-химических и медико-биологических свойств [15].

Исследование гемостатической активности пленок. Исследования проводились на крысах-самцах массой 150—200 г под нембуталовой анестезией (35 мг/кг массы). Обнажали печень и наносили на нее три однотипных надреза длиной 1 см и глубиной 1—2 мм. Затем одновременно на один из надрезов накладывали дублированную пленку [1] без гемостатического состава (контроль 2), на второй—с гемостатическим составом, а на третий надрез пленка не накладывалась (контроль 1) и засекали время до полного свертывания крови. О гемостатической эффективности пленок судили по разнице во времени остановки кровотечения в контрольных и опытном надрезах.

Գ. Ա. ՉՈՒԽԱԶՅԱՆ, Ց. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ Լ Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ

Մշակված է արյունահոսությունը դադարեցնող բաղադրություններ Fe(III) և Ca(II) աղերի ջրային լուծույթների հիման վրա: Մետաղների աղերի այրվածքներ առաջացնող հատկությունը կանխելու համար լուծույթների կազմում լրացուցիչ մտցվել են կենսահամատեղելի պոլիմերներ՝ պոլիվինիլպիրոլիդոն, պոլիվինիլալկոհոլ, պոլիվինիլպիրոլիդոն: Վերջիններիս հիման վրա ստեղծվել են արյունահոսությունը դադարեցնող երկշերտ ինքնակպչող թաղանթներ: Կենդանիների վրա կատարված փորձերը հաստատել են ստեղծված թաղանթների բարձր մակարդող ախտիվությունը:

SELF-STICKING DOUBLE-LAYER POLYMER MEMBRANES POSSESSING HEMORRHAGE PREVENTING ACTIVITY

G. A. CHOUKHAJIAN, F. A. SARKISSIAN, S. A. KARAPETIAN
and E. S. GABRIELIAN

Hemorrhage preventing solutions have been worked out on the basis of aqueous solutions of Fe(III) and Ca(II) salts.

In addition biologically related polymers, such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone and others have been inserted in the composition of the solutions in order to avoid burns provoked by metal salts. Thus, double-layer self-sticking membranes have been created on the basis of such supplements preventing hemorrhage. Tests performed on animals have confirmed the high clotting activity of such membranes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Գ. Ա. Չухաճյան, Ն. Խ. Գեւորյան, Ս. Ա. Կարապետյան, Յ. Ս. Գաբրիելյան, Արմ. քիմ. ժ., 36, 255 (1983).
2. Գ. Ա. Չухաճյան, Փ. Ա. Տարկիսյան, Ս. Ա. Կարապետյան, Յ. Ս. Գաբրիելյան, Արմ. քիմ. ժ., 37, 512 (1984).
3. Գ. Ա. Չухաճյան, Փ. Ա. Տարկիսյան, Ս. Ա. Կարապետյան, Կ. Մ. Կոչարյան, Ա. Խ. Մաշինյան, Գ. Ա. Գեւորյան, Յ. Ս. Գաբրիելյան, Արմ. քիմ. ժ., 37, 586 (1984).
4. Յ. Ա. Գուլյան, Կ. Վ. Լոլազ, Ավտ. ժողովրդ. ԿՍՀՄ № 9065 4, Բյուլլ. իզոբր. № 7 (1982).
5. R. J. Lee, P. D. White, Amer. J. med. Sci. 1913, V-145, № 4, p. 495.
6. H. D. Bergerhof, L. Loka-Z, Vitamin, Hormon. Fermentforsch., 6, 1, 25, 1954.
7. A. J. Quilck, J. Biol. chem., 109, 73 (1935).
8. Методические рекомендации по определению свертывающей способности крови, Л., 1971.
9. Пат. США, 4395398; РЖХ 60190П (1984).
10. Т. Кунихико, Я. Ясуки, Яп. пат. № 54—154595, РЖХ 220225П (1984).
11. Пат. США № 3963685, РЖХ 4С423П (1977).
12. Т. Куоичи, Франц. пат. № 7526347, РЖХ 7Т485П (2978).
13. Т. Кёвти, Т. Тохари, М. Такеси, Яп. пат. № 49—26514, РЖХ 6С444П (1975).
14. M. Sellger, G. Aumann, J. Macromol. chem., 176, 609 (1975).
15. Գ. Ա. Չухաճյան, Ա. Վ. Գազարյան, Ն. Խ. Գեւորյան, Ս. Ա. Կարապետյան, Յ. Ս. Գաբրիելյան, Արմ. քիմ. ժ., 36, 259 (1983).