

С. И. Воробьев

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ I и II ПОКОЛЕНИЯ

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Обзорная статья посвящена перфторуглеродным эмульсиям I и II поколения, используемым в качестве кровезамещающих сред, когда применение донорской крови оказывается проблематичным. Первые перфторуглеродные препараты, созданные в качестве синтетических кровезамещающих сред, впервые начали применяться в Японии (фирма Грин Кросс корп.). Это препараты I поколения флюозол-ДА 20 %, флюозол-ДА 35 % и препарат отечественного производства — перфторан. К недостаткам перфторуглеродных препаратов I поколения относится то, что они не стерилизуются, не стабильны и обладают повышенным количеством побочных реакций. К эмульсиям II поколения относятся американские препараты типа оксигенты, российские препараты типа фтораны, у которых снижено количество побочных реакций, которые способны жестко стерилизоваться и быстро размораживаться, не изменяя своих физико-химических и медико-биологических свойств. Дальнейший прогресс в области создания искусственных газотранспортных и энергетических носителей на основе фторорганических и органических соединений приведет к более широкому использованию эмульсионных наносистем во многих областях медицины и биологии.

Ключевые слова: перфторуглеродные кровезамещающие эмульсии, перфторуглероды.

Перфторуглероды отсутствуют в природе, их получают синтетическим путем, замещая в углеводородах атом водорода на атом фтора. Углеродные цепи в перфторуглеродах находятся в максимально окисленном состоянии. Энергия связи углерод — фтор чрезвычайно высока, в сравнении с энергией связи углерод — водород и другими связями, этим можно объяснить чрезвычайно высокую стойкость перфторуглеродов к окислению и очень высокую химическую стабильность. Стабильность перфторуглеродов определяется не только высокой энергией, но и неполярностью связи углерод — фтор, жесткостью углеродных цепей, покрытых оболочкой из атомов фтора. Кроме этого перфторуглероды обладают высокой плотностью, низкой температурой кипения и плавления, низким поверхностным натяжением (значительно ниже, чем у воды), высокой растворимостью газов (растворение кислорода до 40 – 50 об. %).

Исследовательские работы по синтезу и изучению фторированных углеродов начались с попыток французского химика А. Муассона получить перфторуглеродные соединения. Дальнейшее развитие фторорганической химии привело к синтезу в 1937 г. американским химиком Д. Саймонсом ряда перфторсоединений, которые оказались очень устойчивыми к разрушающему действию агрессивных сред. С этого времени химия фторуглеродов стала активно развиваться, и достижения ее начали применяться в различных областях науки и техники [1].

Главные свойства перфторуглеродов, такие как способность растворять большое количество газов и химическая инертность, позволили впервые использовать перфторорганические соединения (ПФОС) в биологии в качестве газотранспортных сред, способных переносить кислород [2]. Исследователи поместили

мышь в оксигенированный перфторбутилтетрагидрофуран (ПФБТГ), где она продолжала некоторое время жить, находясь в жидкости и дыша кислородом, растворенным в перфторуглеродной среде. Эти же авторы попытались использовать перфторорганическое соединение в качестве перфузионной среды для снабжения изолированных органов кислородом. Было показано, что изолированное сердце крысы может продолжать интенсивно сокращаться при погружении в жидкое перфторсоединение, насыщенное кислородом. Однако для того чтобы обеспечить подачу электролитов, глюкозы и т.д. (которые не растворимы в перфторсоединениях, как и вода), необходимо было чередовать перфузию перфторуглеродной средой с перфузией оксигенированной разбавленной кровью.

Обнаруженные в работе [2] проблемы были преодолены [3], когда задача одновременного переноса электролитов, метаболитов и кислорода была решена благодаря использованию эмульгированных перфторсоединений в водной среде. Для этих целей впервые использовалась эмульсия FX-80, крупнодисперсная с диаметром частиц 2 – 3 мкм. Эмульсия FX-80 состояла из 20 % ПФБТГ и использовалась Н. Sloviter для перфузии изолированного мозга крысы.

Впервые полную замену крови у крыс провели [4] с помощью эмульсии перфторуглеродов FC-47 на основе перфтортрибутиламина (ПФТБА) и эмульгатора плуроника F-68. Животные при этом жили лишь несколько часов.

Последующее изучение перфторорганических соединений показало, что многие из перфторуглеродов и их эмульсий очень токсичны из-за наличия недофторированных примесей, крупных частиц эмульсии, нестабильности и неспособности эмульгироваться. Кроме этого, упругость (давление) паров перфторугле-

дов выше 20 мм рт. ст. ограничивает круг потенциально пригодных ПФОС, вызывая смерть теплокровных животных, вследствие эмболии сосудов легких. Экспериментальные данные, полученные в последнее время отечественными авторами, существенно ограничивают безопасный порог для ПФОС, снижая величину упругости (давления) паров до 10 мм рт. ст., что еще более сужает ряд потенциально пригодных перфторуглеродов.

Использование в составе эмульсии FC-47 [4] ПФТБА хотя и дает мелкодисперсные и очень стабильные эмульсии, но ПФТБА, как считают в работе [5], продолжительное время задерживается в органах и тканях. В связи с этим использование ПФТБА в качестве препарата-переносчика кислорода в клинической практике невозможно, однако эти эмульсии были полезными для фундаментальных исследований на животных.

Дальнейший синтез химически инертных перфторсоединений значительно расширил возможности и открыл новые области применения.

В конце восьмидесятых годов японская фирма "Green Cross Corporation" разработала и выпустила на рынок перфторуглеродную эмульсию на основе смеси ПФД (перфтордекалин 70 %) и ПФТПА (перфтортрипропиламин 30 %) под коммерческим названием флюозол-ДА 20 % (fluosol-DA 20 %) [6, 7]. Эта эмульсия, по мнению авторов, может рассматриваться как временное решение проблемы создания кровезамещающего средства с газотранспортными свойствами, пока не будет найден перфторуглерод, который одновременно давал бы стабильные эмульсии и быстро выводился из организма. К клиническому использованию перфторуглеродных эмульсий долгое время относились с сомнениями, хотя один из создателей флюозол-ДА 20 % профессор Naito R. первым испытал этот препарат на себе. Эти сомнения были вызваны тем,

что первый японский препарат флюозол-ДА 20 %, применяемый в клинике с 1978 г., имел ряд недостатков, а именно: полидисперсный характер эмульсий, влияющий на микроциркуляцию крови; большое количество побочных реакций; низкую стабильность эмульсии при ее хранении, невозможность жестко стерилизоваться.

Ситуация по клиническому внедрению перфторуглеродных кровезамещающих препаратов существенным образом изменилась в период 1991 – 1997 гг., когда впервые в мировой медицинской практике (в 1996 г.) было получено разрешение Минздрава России на клиническое применение перфторуглеродной эмульсии — кровезамещающего средства с газотранспортной функцией препарата перфторан на пациентах [8 – 11].

Основными вехами развития перфторуглеродной проблемы можно считать:

а) *эксперимент* — впервые L. Clark и F. Gollan использовали ПФОС — ПФБТГ в качестве среды для транспорта O₂ к изолированному органу и живому организму [2];

б) *эксперимент* — впервые R. Geyer и соавт. использовали эмульсию FC-47 на основе ПФТБА для кровезамещения экспериментальным животным [4];

в) *клиника* — впервые R. Naito и соавт. разрешено клиническое испытание эмульсии флюозол-ДА 20 % (Япония) на основе перфтордекалина и перфтортрипропиламина на добровольцах [6];

г) *клиника* — впервые С. И. Воробьеву и соавт. разрешено клиническое применение эмульсии перфторан (Россия) на основе перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина на пациентах [10].

В тот же период американскими исследователями из фармацевтической корпорации "Alliance Corp." был создан перфторуглеродный препарат oxigent AF0104

Таблица 1

Перфторуглеродные эмульсии первого поколения, применяемые в медико-биологической области [2, 3, 5 – 7, 10, 14 – 20]

Название препарата	Автор, год, страна создания	Применяемые перфторуглероды (ПФОС)	Применяемые эмульгаторы (ПАВ)
ПФОС-ПФБТГ	Clark L., Gollan F., 1966	* ПФ-бутилтетрагидрофуран	без эмульгатора
Эмульсия FX-80	Sloviter H., et al., 1967	ПФ-бутилтетрагидрофуран	Плюроник F-68
Эмульсия FC-47	Geer R., et al., 1968	ПФ-трибутиламин	Плюроник F-68
Эмульсия FC-75	Sloviter H., et al., 1969	C ₁₈ F ₁₆ O	Плюроник F-68
Флюозол-ДК	Naito K., et al., 1975, Япония	ПФ-декалин	Плюроник F-68
Флюозол-FC-43	Naito K., et al., 1975, Япония	ПФ-трибутиламин	Плюроник F-68
Флюозол-ДА 20 %, клинически испытан, снят в 1994 г.	Naito K., et al., 1978, Япония	ПФ-декалин ПФ-трипропиламин	Плюроник F-68 Фосфолипид
Флюозол-ДА 35 %	Naito K., et al., 1978, Япония	ПФ-декалин ПФ-трипропиламин	Плюроник F-68 Фосфолипид
Оксиферол	Weisbarth, et al., 1981	ПФ-трибутиламин	Плюроник F-68
Перфукол клинически испытан в 1984 г., не разрешен	Афонин Н. И. и соавт., 1984, Россия	ПФ-декалин ПФОС	Проксанол-268 Лецитин
Фторосан-перфторан клинически испытан, разрешен в 1996 г.	Белоярцев Ф. Ф. и соавт., СССР, Воробьев С. И. и соавт., 1996, Россия	ПФ-декалин ПФ-метилциклогексилпиперидин	Проксанол-286
Эмульсия № II, клинические испытания	Chen H., et al., 1988 – 1997, Китай	ПФ-декалин ПФ-трипропиламин	Плюроник F-68

* ПФ — перфтор.

на основе рентгеноконтрастного перфтороктилбромида [12, 13]. В дальнейшем oxigent AF0104 получил одобрение на клинические испытания у Food and Drug Administration — FDA (аналог Фармкомитета МЗ), но который так же, как японский флюозол-ДА 20 % имел полидисперсный характер распределения частиц эмульсии и некоторые побочные эффекты. Американские ученые при разработке своего препарата учитывали накопленный опыт многих исследовательских групп, но, тем не менее, oxigent AF0104 по некоторым параметрам, как например, средний размер частиц и эффективность, уступает препарату перфторан и новой отечественной эмульсии перфторан-плюс (из серии ФТОРАНЫ).

Эмульсии первого поколения

К эмульсиям ПФОС первого поколения относятся японские препараты: флюозол-ДА 20 %, флюозол-ДА 35 %, флюозол-ДК, флюозол-ФС-43 (табл. 1), в которых основным компонентом перфторуглеродной эмульсии является перфтордекалин (ПФД) — истинный циклический перфторуглерод, быстро выводящийся из организма. Но эмульсии, приготовленные на основе ПФД и стабилизированные плуроником F-68, нестабильны, поэтому японским исследователям пришлось искать новые варианты стабилизации эмульсий.

ПФТПА, более стабильный по сравнению с ПФД и добавленный к ПФД в соотношении 2:1 (ПФД/ПФТПА), привел к созданию эмульсий флюозол-ДА 20 % и флюозол-ДА 35 %. В качестве эмульгатора использовались плуроник F-68 и фосфолипиды. Другой японский препарат флюозол-ФС-43, применяемый для перфузии органов, состоит из ПФТБА — перфторированного третичного амина с тремя алифатическими цепочками [6, 15].

Эмульсии из ПФТБА стабильны, но полностью не выводятся из организма, поэтому их применение ограничено узким спектром — для перфузии органов. ПФТБА в эмульсии флюозол-ФС-43 обладает высокой степенью накопления в органах, через 8 недель в печени и селезенке остается около 40 % введенного количества ПФТБА, поэтому эту эмульсию нельзя считать пригодной для использования в качестве кровезамещающего средства. Но стабильность этой эмульсии высока, и в связи с этим наилучшее применение она находит для перфузии изолированных органов.

При изучении острой токсичности эмульсии флюозол-ФС-43 у крыс было определено, что сравнительно крупные частицы эмульсии (1 – 2 мкм) вызывали 50 % летальность при дозе 50 мл/кг массы тела. Уменьшение диаметра частиц до 0,1 мкм приводило к полному выживанию животных при дозе 100 мл/кг массы тела [15]. Кроме того, указывает этот же автор, если эмульсия содержала 25 % относительно крупных частиц (более 0,4 мкм), то доза при изучении острой токсичности составляла 11,5 г/кг, следовательно, наиболее благоприятные эмульсии должны иметь мелкие частицы. Другая противоположность флюозолу-ФС-43 —

эмульсия флюозол-ДК (основа ПФД), которая не накапливается и быстро удаляется из органов в течение месяца.

Однако частицы эмульсии из ПФД (флюозол-ДК) обладают низкой устойчивостью и после введения укрупняются, что вызывает гибель животных. Чтобы увеличить время пребывания эмульсии ПФД в кровотоке, используют дополнительно введение фосфолипидов яичного желтка. Это значительно увеличивает время циркуляции в кровотоке эмульсии ПФД.

Состав японской перфторуглеродной эмульсии флюозол-ДА 20 % [6]:

Перфтордекалин, г	14,0
Перфтортрипропиламин, г	6,0
Плуроник F-68, г	2,7
Фосфолипид, г	0,4
Глицерин, г	0,8
Хлорид калия, г	0,034
Хлорид кальция, г	0,28
Бикарбонат натрия, г	0,21
Глюкоза, г	0,18
Гидрооксипропилкрахмал, г	3,0

Физико-химические свойства перфторуглеродной эмульсии флюозол-ДА 20 %:

Средний размер частиц, мкм	0,12
Осмотическое давление, мОсм/л	410
Коллоидно-осмотическое давление, мм вод. ст.	390
Вязкость, сП	3,5
pH	7,4

Состав японской перфторуглеродной эмульсии флюозол-ДА 35 % [6]:

Перфтордекалин, г	24,5
Перфтортрипропиламин, г	10,5
Плуроник F-68, г	2,7
Фосфолипид, г	0,4
Глицерин, г	0,8
Оксипропилкрахмал, г	3,0
Глюкоза, мМ	9,1
Na ⁺ , мМ	117
K ⁺ , мМ	4,2
Mg ⁺⁺ , мМ	1,9
Ca ⁺⁺ , мМ	2,3
Cl ⁻ , мМ	102,5
HCO ₃ ⁻ , мМ	23,0
H ₂ O, мл	до 100

Состав японской перфторуглеродной эмульсии флюозол-ДК [14]:

Перфтордекалин, г	25,0
Яичный фосфолипид, г	3,6
Д-сорбитол, г	3,5
Натрия хлорид, г	0,204
Калия хлорид, г	0,010
Магния хлорид, г	0,007
Лактат, г	0,105
Жирная кислота	следы
Вода, мл	до 100

Физико-химические свойства перфторуглеродной эмульсии флюозол-ДК:

Средний размер частиц, мкм	0,096
Коллоидно-осмотическое давление, мм вод. ст.	63
Осмотическое давление, мОсм/л	410

Состав японской перфторуглеродной эмульсии флюозол-ФС-43 [14]:

Перфтортрибутиламин, г	20,0
Плороник F-68, г	2,56
Оксипилкрахмал, г	3,0
Глюкоза, мМ	10,0
Na ⁺ , мМ	128
K ⁺ , мМ	4,6
Mg ⁺⁺ , мМ	2,1
Ca ⁺⁺ , мМ	2,5
Cl ⁻ , мМ	112,0
HCO ₃ ⁻ , мМ	25,0
H ₂ O, мл	до 100
Физико-химические свойства перфторуглеродной эмульсии флюозол-FC-43:	
Средний размер частиц, мкм	0,086
Коллоидно-осмотическое давление, мм вод. ст.	380 – 395
Осмотическое давление, мОсм/л	290 – 300

К эмульсиям первого поколения относится перфторуглеродный препарат перфторан. Создание первого отечественного перфторуглеродного препарата на основе эмульсии ПФОС проходило длительно в 2 этапа. На первом этапе (1979 – 1986 гг.), когда препарат в 1983 г. был впервые представлен Институтом биофизики АН СССР (г. Пущино) в Фармакологический комитет Минздрава РФ, он назывался фторосан и имел определенные отличия по составу и физико-химическим свойствам от сегодняшнего состава перфторана (табл. 2).

По ряду причин, связанных с нарушениями в подготовке препарата к клиническим испытаниям, перфторан (фторосан) в 1985 г. был снят со второй фазы клинических испытаний. И только через несколько лет (1989 – 1996 гг.) после соответствующей доработки и изменения рецептуры перфторана, повторного представления препарата в Фармкомитет МЗ и повторных клинических испытаний, впервые в медицинской области нам удалось внедрить в 1996 г. этот уникальный препарат в клиническую практику.

В препарате перфторан использовался вновь синтезируемый ПФОС, не имеющий аналогов за рубежом, перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) — перфторуглерод II поколения в соотношении 2/1 с перфтордекалином (ПФД/ПФМЦП) (табл. 2). При синтезе ПФМЦП учитывались структурные особенности ПФТБА и ПФД. Наличие циклических структур в молекуле перфторуглерода, как например в ПФД, благоприятствует ускорению выведения из организма, а присутствие гетероатома азота и алифатических цепочек в перфторуглероде, как например в ПФТБА, способствует получению стабильных эмульсий. Именно с этой точки зрения молекула ПФМЦП удовлетворяет и тем, и другим требованиям: в данном перфторуглероде имеются 2 циклические структуры, гетероатом азота и группа CF₃. Поэтому ПФМЦП дает достаточно стабильные эмульсии и относительно быстро выводится.

Эмульсии — это сложные гетерогенные термодинамически неустойчивые системы со многими параметрами, свойства которых зависят не только от составляющих компонентов (перфторуглеродов, проксанола, электролитного состава) и их пропорций, но также от

среднего размера частиц эмульсии и их распределения по диаметру. Размер частиц эмульсии — один из самых важных факторов не только потому, что от него зависит стабильность эмульсии, площадь поверхности газообмена, вязкость, но и потому, что размер частиц может определять токсичность эмульсий, время их нахождения в кровотоке, степень поглощения их фагоцитами, а также длительность задержки в органах. Имеется корреляция между размером частиц и токсичностью эмульсий: обнаружено, что острая токсичность быстро возрастает с увеличением размера частиц более 0,4 мкм. Хотя диаметр эритроцита составляет 7 мкм, а частица перфторуглеродной эмульсии в среднем 0,1 мкм (100 нм), что составляет примерно 1/70 величины эритроцита, тем не менее, увеличение среднего размера частиц выше данной величины приводит к увеличению токсичности эмульсии.

Другой отечественный препарат первого поколения — фторэм — создавался в качестве кардиоплегического средства, без “заноса” ПФОС в кровеносное русло, и состоял из смеси ПФД/ПФТБА в соотношении 7:3. Следующая отечественная эмульсия первой генерации — перфузол — состоит из одного ПФМЦП и предназначалась для перфузии изолированных органов. Эмульсии фторэм и перфузол, созданные нами в Институте биофизики АН СССР (ныне Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН), достаточно стабильные препараты и хранятся месяцами при + 4 °С. Эмульсия перфторан менее стабильна, чем перфузол, но, тем не менее, в отличие от флюозола-ДА 20 %, хранится не только в замороженном виде (> 3 года), но

Т а б л и ц а 2
Составы и физико-химические свойства перфторуглеродных кровезамещающих препаратов фторосан [19] и перфторан [11]

Компоненты	Фторосан, 12 об. %, 1983 г.	Перфторан, 10 об. %, 1996 г.
Состав:		
ПФД, г	15,2	13,0
ПФМЦП, г	7,6	6,5
Проксанол 168, г	3,8	—
Проксанол 268, г	—	4,0
Альбумин, г	3,0	—
Натрия хлорид, г	0,597	0,6
Калия хлорид, г	0,0387	0,039
Магния хлорид, г	0,02	0,019
Натрия гидрокарбонат, г	0,15	0,065
Натрия гидрофосфат, г	0,014	0,02
Кальций хлорид, г	0,028	—
Глюкоза, г	0,2	0,2
Вода для инъекции, мл	100	100
Свойства:		
Содержание ионов фтора, М	$< 6 \cdot 10^{-5}$	$< 6 \cdot 10^{-5}$
Средний размер частиц, мкм	0,10 – 0,15	0,03 – 0,15
Осмотичность, мОсм/л	360	280 – 310
Вязкость, сП	3,0	2,5
pH	7,45	7,2 – 7,8
Стерилизация	приготовлен асептически	приготовлен асептически
Реактогенность, %	≈ 30 – 35	≈ 15 – 20

и при +4 °С в течение 2 недель. Важным фактором преимущества перфторана перед японскими препаратами типа флюозол является более мелкий средний размер частиц эмульсии и распределение их по диаметру (табл. 3).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что эмульсия перфторан является более монодисперсной, чем аналогичные зарубежные препараты. Так, содержание частиц до 0,1 мкм в перфторане составляет 86,5 %, тогда как во флюозол-ДА 20 %, флюозол-ДК и флюозол-FC-43 — соответственно 39,2, 53 и 65 % (табл. 3). Как известно, острая токсичность зависит от фракции частиц размером более 0,4 мкм. В перфторане отсутствует фракция частиц с диаметром более 0,3 мкм, тогда как у японских препаратов последняя составляет 1,9, 8 и 2,5 % соответственно. Более выраженная монодисперсность перфторана, несомненно, связана не только с природой используемых в нем перфторуглеродов и проксанолов, но и, как показали эксперименты, с технологией.

Клинические испытания японского препарата флюозол-ДА 20 % были остановлены из-за большого количества побочных реакций (высокой реактогенности). Однако в декабре 1989 г. Управление по санитарному надзору пищевых продуктов и медикаментов (США) повторно утвердило испытание данной эмульсии в клинической практике, но уже не в качестве кровезамещающей эмульсии, а в качестве кардиоплегического раствора и только в одном, в очень узком направлении — в кардиохирургии, при использовании эмульсии во время операции на сосудах сердца. В 1994 г. применение флюозол-ДА 20 % в клинике было вновь остановлено. При всех недостатках первой клинической эмульсии флюозол-ДА 20 %, история его не закончена, препарат приобрела американская корпорация “Alpha Therapeutic Corp.”, вероятнее всего, для дальнейшей доработки и коммерческой реализации.

Следующие представители эмульсий I поколения — препараты перфукол (Россия) и эмульсия № II (Китай). Китайские исследователи создали перфторуглеродный препарат “эмульсия — “FCBS” (fluogocarbon blood substitute), состоящий также как и японский препарат из ПДФ (14 %) и ПФТПА (4 %), эмульгируемые плюроником F-68. Препарат “эмульсия — “FCBS” начал использоваться в клинике в военном медицинском

колледже г. Чунцина (Китай). Результаты применения “эмульсии — “FCBS” показали ее эффективность, но и выявили определенный процент побочных реакций, как указывает автор [20].

Отечественный препарат перфукол, созданный в Центральном институте гематологии переливания крови МЗ, представляет собой 25 – 30 об. % эмульсию перфторуглеродов [18]. В основе перфукола имеются ПДФ и смесь ПФТПА 40 – 45 %, перфтор-*n*-пропил-2,3-диметилпирролидин 30 – 35 %, перфтор-*n*-пропил-2-метилпиперидин 20 – 25 %, эмульгируемые смесью проксанола (5 – 6 %) и фосфолипидов яичного желтка (0,7 – 0,75 %) с добавлением сорбита (3,0 – 3,9 %).

Состав перфторуглеродной эмульсии фторэм [8]:

Перфтортрибутиламин, г	6,0
Перфтордекалин, г	14,0
Проксанол 168, г	3,0
Натрия хлорид, г	0,8
Калия хлорид, г	0,11
Магния хлорид, г	0,012
Кальция хлорид, г	0,004
Натрия гидрофосфат, г	0,02
Натрия гидрокарбонат, г	0,13
Глюкоза, г	0,2
Вода для инъекции, мл	до 100

Физико-химические свойства перфторуглеродной эмульсии фторэм:

Содержание ионов фтора, М	< 10 ⁻⁵
Средний размер частиц, мкм	0,07 – 0,11
Осмотическое давление, мОсм/л	340 – 360
Вязкость, сП	2,5
рН	7,4 – 7,8

Средний размер частиц эмульсии в препарате перфукол составляет 0,1 – 0,15 мкм, относительная вязкость составляет 9,0 сП. Столь вязкий препарат, по-видимому, будет ухудшать реологические свойства крови. Можно предположить, что авторы, повышая кислородную емкость перфукола за счет увеличения концентрации ПФОС, значительно повысили вязкость эмульсии. Это, как известно, резко ухудшает диффузионные характеристики эмульсии по кислороду. Перфукол, как правило, — реактогенная эмульсия, имеющая большое количество побочных реакций, был снят с испытаний в 1984 г.

Состав перфторуглеродной эмульсии перфузоль [8]:

Перфторметилциклогексилпиперидин, г	20,0
Проксанол 168, г	3,0
Оксиэтилкрахмал, г	3,0
Натрия хлорид, г	0,8
Калия хлорид, г	0,039
Магния хлорид, г	0,019
Кальция хлорид, г	0,028
Натрия гидрофосфат, г	0,02
Натрия гидрокарбонат, г	0,13
Глюкоза, г	0,2
Вода для инъекции, мл	до 100

Физико-химические свойства перфторуглеродной эмульсии перфузоль:

Содержание ионов фтора, М	< 10 ⁻⁵
---------------------------	--------------------

Таблица 3

Средний диаметр частиц и распределение частиц эмульсии перфторан и японских эмульсионных препаратов по размеру [6, 7, 8, 12 – 14, 16, 21]

Диаметр частиц, мкм	Распределение частиц, %			
	Перфторан 20 %	Флюозол-ДА 20 %	Флюозол-ДК	Флюозол-43
менее 0,1	86,5	39,2	53	65
от 0,1 до 0,2	12,6	53,0	26	26
от 0,2 до 0,3	0,9	5,9	13	6,5
более 0,3	нет	1,9	8	2,5
средний размер	0,07	0,118	0,096	0,086

Средний размер частиц, мкм	0,07 – 0,11
Коллоидно-осмотическое давление, мм вод. ст.	360 – 380
Осмотическое давление, мОсм/л	340 – 360
Вязкость, сП	2,5 – 3,0
pH	7,4 – 7,6

Эмульсии II поколения

Основными критериями, определяющими II поколение перфторуглеродных эмульсий, на наш взгляд, являются: высокая эффективность; отсутствие побочных реакций; способность жестко стерилизоваться; стабильность дисперсной фазы; стабильность поверхностно-активного слоя эмульгатора; высокодисперсность (в пределах наноразмерности); узкое распределение частиц дисперсной фазы. В связи с этим разработаны определенные коллоидно-химические и физико-химические характеристики перфторуглеродных эмульсий II поколения для клинического применения: концентрация ПФОС в эмульсии должна составлять 1 – 20 масс. % (0,5 – 10 об. %); эмульгатор — проксанол-268 (или фосфолипиды) с молекулярным весом от 7 – 10 тыс. Д, с гидрофобным блоком (полиоксипропиленовым) не более 20 масс. %, концентрацией не более 4 %; поверхностно-активный, однородный слой эмульгатора проксанола на частице ПФОС не должен превышать 3 – 5 нм; средний размер частиц должен быть в пределах 50 – 100 нм (0,05 – 0,1 мкм), частиц в этом диапазоне должно быть не менее 85 %; минимальный размер частиц не должен быть менее 30 нм (0,03 мкм); максимальный размер крупнодисперсных частиц не должен превышать 220 нм (0,22 мкм), частиц в этом диапазоне не должно быть более 0,1 %. Перфторуглеродные эмульсии II поколения клинического назначения должны жестко стерилизоваться, быстро размораживаться и длительно не задерживаться в органах и тканях.

Не многие зарубежные эмульсии даже II поколения отвечают этим требованиям. Но, тем не менее, в последние годы активизировалось создание новых перфторуглеродных составов, отвечающих этим критериям.

Представляет интерес перфторуглеродная эмульсия II поколения оксигент AF0104 (oxigent AF0104), созданная ведущей американской фармацевтической корпорацией “Alliance” и разрешенная комиссией Food and Drug Administration (США) для клинических испытаний. Эмульсия оксигент и ее разновидности AF0143, AF0144, AF014x состоят из перфтороктилброма (ПФОБ) и перфтордецилброма (ПФДБ) в разных концентрациях и соотношениях. Так, 90 % эмульсия оксигент AF0143 состоит из ПФОБ/ПФДБ в соотношении 87/3. Другая 60 % эмульсия оксигент AF0144 состоит из ПФОБ/ПФДБ, 58/2. Основная 90 % эмульсия оксигент AF0104 состоит только из одного перфтороктилброма. ПФОБ — это линейное перфторсоединение с присоединенным бромом, что позволяет создавать рентгеноконтрастные эмульсии, применяемые не только в качестве газопереносящих сред, но и как диагностические препараты. Период полувыведения основного ПФОС в оксигенте ПФОБ

очень небольшой и составляет около 4 дней. Эмульсии оксигент — концентрированные эмульсии с 60 – 90 % содержанием ПФОС, что позволяет растворять в них 17 – 27 об. % O₂; вязкие 31 – 55 сП; стерилизуемые автоклавируемым при 121 °С и стабилизируемые фосфолипидами яичного желтка [12, 13]. Эмульсия оксигент оказалась уникальным контрастирующим агентом для рентгенографии, компьютерной, ультразвуковой и ЯМР-томографии. Период полувыведения из кровеносного русла 48 % эмульсии оксигент для доз 1,89 и 9,3 г/кг составляет 14 и 43 ч соответственно. Эта характеристика эмульсии, как указывают те же авторы, во многом зависит от концентрации и вводимой дозы. Кроме этого, эмульсия оксигент может использоваться в качестве кровезаменителя — переносчика кислорода при лечении анемий средней тяжести. Однако в этой же работе приводится в качестве экспериментальной эмульсии новый оксигент AF014x, где к основному перфторуглероду ПФОБ добавлен ПФДБ в количестве 3 %. Добавление всего 3 % нового перфторуглерода незначительно усилит рентгеноконтрастность эмульсии, но, вероятнее всего, американские исследователи этой операцией уменьшили токсичность и увеличили стабильность оксигента AF014x. Данная смесь эмульгирована фосфолипидами до среднего размера частиц 0,08 мкм, с дисперсией частиц от 0,17 до 0,37 мкм. Как подчеркивают авторы, такое узкое распределение частиц остается даже после стерилизации.

Представленная американская эмульсия оксигент AF014x, на наш взгляд, является наиболее перспективной из всего зарубежного ряда эмульсий II поколения, она близка по дисперсии частиц к отечественным эмульсиям ФТОРАНЫ. По-видимому, американские специалисты в области создания перфторэмульсий оценили преимущество высокодисперсных эмульсий со средним размером частиц 0,07 – 0,10 мкм, в сравнении с грубодисперсными препаратами со средним размером 0,2 – 0,3 мкм, максимальным до 20 мкм, и стали извлекать в новых эмульсиях типа AF014x от частиц, диаметр которых в несколько раз превышает размер эритроцита.

Высококонцентрированные американские эмульсии II поколения типа оксигент (табл. 4) имеют высокую кислородную емкость, но эффективность их диффузионной отдачи кислорода, в силу высокой вязкости, очень низкая. Поэтому в дальнейшем создавать высоко концентрированные препараты с кислородной емкостью, аналогичной крови, по-видимому, бесперспективно. Насколько стало известно из СМИ, американская корпорация “Alliance Corp.” в 2001 г. заключила финансовое соглашение с корпорацией “Baxter”, включающее доработку и усовершенствование препарата оксигент (имеются данные, что 3 фаза клинических испытаний оксигента приостановлена в связи с побочными реакциями). Известно, что корпорация “Baxter” инвестировала крупную сумму в “Alliance Corp.” для эксклюзивного права на сбыт препарата оксигент в США, Канаде и Европе.

Представляет интерес 40 об. % эмульсия охуфлуор американской корпорации “Nema Gen Corp.”, разрешенная к клиническому испытанию, состоящая из перфтордихлороктана, эмульгированного фосфолипидами до среднего размера частиц менее 0,35 мкм.

Состав американской перфторуглеродной 60 % эмульсии оксигент AF0144 [13]:

Перфтороктилбромид, г	58,0
Перфтордецилбромид, г	2,0
Фосфолипиды, г	3,6
NaCl, мг	360
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O, мг	68
Na ₂ HPO ₄ · 6H ₂ O, мг	474
CaNa ₂ E, мг	20
D-α-токоферол, мг	1,8
Вода, мл	до 100

Период выведения перфтордихлороктана составляет также как у ПФД — 7 дней, но ПФД — это циклическое соединение, а перфтордихлороктан — линейное. Химическая чистота данного перфторсоединения высокая — 99 %, молекулярная масса — 471 (чуть больше, чем у ПФД — 462). Однако упругость паров в указанном ПФОС очень высокая — 40 мм рт. ст. при 37 °С, что находится у критической линии раздела между ПФОС, вызывающим легочную эмболию.

Другая американская эмульсия addox (20 – 40 об. %) фирмы “Adamantech” состоит из перфторметиладаммантана и эмульгирована фосфолипидами яичного желтка. Вязкость составляет около 3 сП, эмульсия устойчива к тепловой стерилизации и сохраняет стабильность при + 4 °С в течение 1 года, при повышении температуры хранения — несколько месяцев. Величина ЛД₅₀ составляет 138 мл/кг, имеет период полувыведения из организма мышей 5 дней (у ПФД — 7 дней). Возможность хранения без замораживания, высокие реологические свойства и отсутствие активации системы комплемента свидетельствуют об улучшенных качествах эмульсии addox по сравнению с препаратами других составов.

Японская корпорация “Грин Кросс Корпорейшн”, по-видимому, осознала необходимость усовершенствования своего препарата флюозол-ДА 20 % и разработала эмульсию II поколения на перфторуглероде — FMIQ (F-N-метилдекагидроизохинолин). Плуороник F-68 был заменен фосфолипидами, а технология приготовления упрощена. Концентрация FMIQ в эмульсии не превышает 13 об. %, скорость полувыведения составляет 11 дней. Новая эмульсия по мнению разработчиков больше не требует замораживания, может храниться при температуре + 5 °С и ее не надо смешивать перед употреблением, как флюозол-ДА 20 %.

По физико-химическим и биологическим свойствам к эмульсиям новой генерации относится препарат фторэмульсия III. Перфторуглеродный препарат фторэмульсия III фторан является модифицированным аналогом препарата перфторан. Препарат фторэмульсия III создан в 1999 г. в Научно-исследовательской лаборатории биологического и физико-химического изучения ПФОС LTD Российской академии естественных

наук группой ученых, принимавших активное участие в создании предыдущего препарата перфторан. Препарат фторэмульсия III разрешен к клиническим испытаниям согласно Временной Фармакопейной статьи 42-3410-99, выписке из протокола № 4 от 27.05.1999 г. заседания Фармакологического комитета МЗ РФ. Препарат фторэмульсия III имеет аналогичный состав по ингредиентам с препаратом перфторан, но отличается по физико-химическим, биологическим свойствам и технологии получения. Клинические испытания выявили, что модифицированный препарат фторэмульсия III (со средним размером частиц 0,05 – 0,08 мкм, стерилизующийся динамической ультрафильтрацией, размораживающийся в течение нескольких минут) имеет меньшее (в 4 – 5 раз) количество побочных реакций по сравнению с препаратом перфторан. Это значительно повышает безопасность клинического применения нового перфторуглеродного препарата и классифицирует его как эмульсию II поколения.

К эмульсиям II поколения относится отечественная перфторуглеродная рентгеноконтрастная эмульсия фторан-РК, созданная из смеси ПФОБ/ПФМЦП, эмульгированной проксанолом-268 до среднего размера частиц 0,05 – 0,08 мкм с максимальным диаметром после стерилизации, не превышающим 0,22 мкм. Разработанная эмульсия является эффективным рентгеноконтрастным препаратом с периодом полувыведения из кровеносного русла около 24 ч.

Следующая группа российских эмульсий — ФТОРАНЫ (табл. 4), которые являются многокомпонентными составами, состоящими из 2, 3, 4 перфторсоединений: ПФД, ПФТБА, ПФМЦП, ПФОБ. Все эмульсии эмульгируются по модифицированной технологии проксанолом-268 до получения среднего размера частиц 0,05 – 0,10 мкм, имеют концентрацию ПФОС от 1 до 40 % (от 0,5 до 20 об. %), стерилизуются методом динамической фильтрации и не имеют крупнодисперсных частиц, превышающих диаметр 0,22 мкм. Заявленные эмульсии серии ФТОРАНЫ имеют различное применение. Так, например, для усиления липофильности в 4 компонентной эмульсии используют смесь ПФД и ПФОБ, а для усиления стабильности добавляют смесь ПФМЦП и ПФТБА.

Изменяя соотношение перфторуглеродов, используя их различные свойства, создают эмульсии с заданными свойствами. Так, добавление к указанным фторорганическим соединениям растительных масел (например, оливкового, кукурузного, расторпши и т.д.) или рыбьего жира, позволяет создать новую группу эмульсий III поколения для парентерального питания под общим названием ФТОРАН-Липид, которые обладают газотранспортными и энергетическими свойствами. Кроме этого гомогенизационная нанотехнология позволяет создавать жировые эмульсии субмикронных размеров не только в смеси с фторорганическими соединениями, но и отдельно только органических соединений. При эмульгировании с помощью проксанола-268 полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6 нами были получены уникальные жировые

эмульсии для медико-биологического применения III поколения не только для парентерального питания, но и перорального применения.

Наиболее перспективными эмульсиями II поколения, вероятнее всего, в дальнейшем будут являться низко концентрированные (1–10 %) проксанольно-фторуглеродные эмульсии (НПФЭ) субмикронного уровня (нанозэмульсии). При уменьшении кислородной емкости в низко концентрированных эмульсиях типа фторан-1 суммарную скорость диффузии газа можно успешно компенсировать с помощью увеличения поверхности газообмена, через которую осуществляется диффузия, т.е. сохранить суммарную скорость диффузии за счет увеличения дисперсности перфторуглеродной фазы. Несомненны и другие положительные характеристики НПФЭ II поколения.

Однако при всех положительных свойствах перфторуглеродных эмульсий I и II поколения, как проксанольных, так и фосфолипидных, нельзя не отметить их побочные реакции, связанные как с активацией системы комплемента плазмы крови, так и с активацией макрофагальной активности на введение частиц эмульсии. Негативные реакции, как показали исследования, в основном связаны с крупнодисперсными частицами эмульсии, как на проксаноле, так и на фосфолипидах, и с токсичностью эмульгаторов. Эти реакции аналогичны гриппозным симптомам — боль в крестце, покраснение лица, повышение температуры, озноб, иногда анафилактические проявления. Подобные эффекты проявляются у липидных эмульсий для парентерального питания (без перфторуглеродов). Они типичны

для всех препаратов, содержащих частицы, с сорбционной поверхностью. Однако, как показали исследования, количество побочных реакций и их степень у перфторэмульсий различны. Так, реактогенность, полученная в клинике, эмульсии фторан составляет ≈ 6,6 %, перфторан ≈ 20–30 %, эмульсии флюозол-ДА, по-видимому, — еще выше, эмульсия оксигент также имеет побочные действия. Рассмотрим более подробно проявляемые побочные действия перфторуглеродных эмульсий.

Реактогенность перфторуглеродных эмульсий

Огромный клинический опыт применения перфторуглеродных препаратов, как у нас в стране, так и за рубежом выявил, что внутривенное введение перфторэмульсий сопровождается иногда некоторым негативным действием эмульсий. Как показали экспериментальные и клинические исследования, побочные действия перфторуглеродных эмульсий типа перфторан связаны с активацией системы комплемента крови по альтернативному пути, с возникновением аллергических или анафилактических реакций. Это, по-видимому, одна из основных причин, сдерживающая широкое применение перфторуглеродных препаратов. Клинический анализ, проведенный в ряде медицинских учреждений России, показывает, что тяжелые анафилактические реакции после введения перфторуглеродной эмульсии типа перфторан встречаются редко, иногда наблюдается неотчетливая клиническая симптоматика: чувство стеснения в груди, кожные проявления, боль в пояснице. Есть некоторые основания полагать, что реактогенное действие эмульсий имеет место у

Таблица 4

Перфторуглеродные эмульсии II поколения, применяемые в медико-биологической практике [9, 11 – 13, 22 – 28]

Название препарата	Автор, год, страна создания	Применяемые перфторуглероды (ПФОС)	Применяемые эмульгаторы (ПАВ)
Эмульсия FMIQ	Green Cross Corp. 1983, Япония	* ПФ-метилдекагидро-изохнолин	Фосфолипид
Addox, клинические испытания	Adamantech Corp., 1988, США	ПФ-адамantan	Лецитин
Oxigent AF0104, клинические испытания	Alliance Corp., 1991, США	ПФ-октилбромид ПФ-децилбромид	Фосфолипид
Oxigent AF0143	Alliance Corp., 1991, США	ПФ-октилбромид ПФ-децилбромид	Фосфолипид
Oxigent AF0144	Alliance Corp., 1991, США	ПФ-октилбромид ПФ-децилбромид	Фосфолипид
Oxigent AF014x	Alliance Corp., 1995, США	ПФ-октилбромид ПФ-децилбромид	Фосфолипид
Imagent	Alliance Corp., 1991, США	ПФ-октилбромид ПФ-децилбромид	Фосфолипид
Ligui Vento	Alliance Corp., 1991, США	Перфторуглероды	Фосфолипид
Hemogen	США	ПФ-декалин	Лецитин
Эмульсия ПФОС	Япония	ПФ-метилоктагидрокуинолидин	Плюроник F-68 Фосфолипид
Эмульсия ПФОС	Франция	ПФ-гексилетен ПФ-бутилетен	Плюроник F-68 F-эмульгатор
Эмульсия ПФОС	Англия	ПФ-декалин ПФ-гидрофторантен	Плюроник F-68 Соевое масло
Эмульсия ПФОС 40 %	Saunders Corp.	Перфторуглероды	Эмульгаторы
Фторан-РК	Воробьев С. И. и соавт., 1993, Россия	ПФ-октилбромид ПФ-метилциклогексилпиперидин	Проксанол-268
Охуфлуог, клинические испытания	Nema Gen PFC., 1995 США	ПФ-дихлороктан	Фосфолипид Соевое масло
Фторэмульсия III клинически испытан	Лаборатория ПФОС, Воробьев С. И. и соавт., 1999, Россия	ПФ-декалин ПФ-метилциклогексилпиперидин	Проксанол-268
Фтораны 1, 5, 10, 30 %	Лаборатория ПФОС, Воробьев С. И., соавт., 1997 – 2006, Россия	ПФ-декалин ПФ-октилбромид ПФ-метилциклогексилпиперидин	Проксанол-268

* ПФ — перфтор.

всех больных после введения перфторуглеродных препаратов, хотя их выраженность различна. Так, автор [29] показал, что у всех 7 больных, получивших тест-дозу флюозола-ДА 20 %, наблюдалась кратковременная лейкопеническая реакция (косвенный признак активации системы комплемента), и только у 2 пациентов были отмечены симптомы “враждебной” реакции. Механизм активации комплемента был изучен [30, 31] путем избирательного ингибирования классического и альтернативного пути. Авторы показали, что флюозол-ДА 20 % активирует систему комплемента альтернативным путем. При этом исследователи инкубировали нормальную плазму отдельно с каждым из ингредиентов флюозола-ДА 20 %: ПФД, ПФТПА, плуороником F-68, яичными фосфолипидами, глицеролом и 6-НЕС-гидрооксиэтилкрахмалом. Оказалось, что только поверхностно-активное вещество плуороник F-68 является активатором системы комплемента в препарате флюозол-ДА 20 %.

Необходимо отметить, что отечественный эмульгатор проксанол 268, аналог которого плуороник F-68 активировал систему комплемента, в наших экспериментах не вызывал аналогичной реакции. Что, по-видимому, связано с физико-химической структурой отечественного эмульгатора и, как показали наши ранние эксперименты, с низкой токсичностью проксанола (ЛД₅₀ 20 г/кг), по сравнению с плуороником (ЛД₅₀ 9,4 г/кг). Именно активация плуороником F-68 системы комплемента заставила многих исследователей поменять синтетический эмульгатор животным — фосфолипидным. Однако, как показали клинические исследования, это не решило проблему. Фосфолипиды не активизируют систему комплемента плазмы крови, но фосфолипидно-фторуглеродные эмульсии, тем не менее, имеют реактогенность. И эта реактогенность, как уже отмечалось, связана с другой системой — ретикуло-эндотелиальной, с фагоцитозом.

Исследования, проведенные нами по комплементактивирующему действию американской фосфолипидно-фторуглеродной эмульсии, не выявили активацию системы комплемента у препарата оксигент AF0104, что подчеркивает правильность выдвинутого предположения о том, что побочные реакции фосфолипидно-фторуглеродных эмульсий типа оксигент связаны с другой системой — ретикуло-эндотелиальной, с активацией макрофагальной активности. Так, уровень активации системы комплемента эмульсии оксигент AF0104 в наших экспериментах, определяемый по величине нейтропенического индекса, не превышал контрольных значений. Один из разработчиков [12, 13] американской эмульсии оксигент указывает, что при внутривенном введении у больных наблюдаются симптомы, очень похожие на грипп: головная боль, озноб и т.п. Авторы предполагают, что реактогенность связана с продуктами распада аридиноновой кислоты.

Первые клинические эмульсии, применяемые в США, имели большой средний размер частиц и широкое распределение частиц по размеру. Так, по данным, представленным в работах [12, 13], средний размер

частиц американского препарата оксигент AF0104 составлял 0,27 мкм, японского препарата флюозола-ДА 20 % — 0,13 мкм. Крупнодисперсные частицы зарубежных эмульсий на гистограмме превышали 0,5 мкм. Средний размер частиц отечественного препарата перфторан, измеренный специалистами из США, был несколько меньше и составлял 0,12 мкм при наличии крупнодисперсных частиц с размером не больше 0,3 мкм. Зарубежные специалисты в области перфторуглеродных эмульсий также пришли к выводу, что крупнодисперсные эмульсии являются реактогенными средами и вызывают побочные реакции. Вероятно, поэтому американскими специалистами в последние годы разработан новый экспериментальный препарат с рабочим названием оксигент AF014x с улучшенным распределением частиц.

Как известно, введенная в кровеносное русло проксанолно-фторуглеродная эмульсия типа перфторан активно фагоцитируется моноцитами, которые поглощают также бактерии и другие крупные частицы. По современным представлениям моноцит крови является основным источником многочисленных и многообразных тканевых макрофагов и представляет собой центральное звено мононуклеарной фагоцитарной системы или, как ее называли раньше, ретикуло-эндотелиальной системы. Плазматическая мембрана моноцита играет большую роль в осуществлении многообразных функций моноцитов. На поверхности плазматических мембран имеются различные рецепторы, в том числе и для одного из ключевых в системе комплемента — компонента С3в. В организме происходит постоянная, незначительная активация системы комплемента, однако регуляторные механизмы, а именно фактор J и кофактор H обеспечивают быстрое расщепление образующихся субстратов и предотвращают полномасштабный запуск комплемента. Учитывая физико-химические свойства перфторуглеродных эмульсий типа перфторан, а именно их высокую гидрофобность, можно предположить, что при попадании в кровеносное русло частицы эмульсии могут очень активно сорбировать, в том числе и регуляторные белки, предотвращающие активацию комплемента. Клинические и экспериментальные данные подтверждают некоторое уменьшение в плазме общего белка до 10 % после введения небольшой дозы эмульсии перфторан. Кроме того, не только регуляторные белки сорбируются на сложной поверхности частицы эмульсии, имеющей открытые от проксанола гидрофобные участки собственно перфторуглеродов, а также и компоненты комплемента, такие как С3в-фактор. Данный компонент — один из главных активаторов в комплементе, обеспечивающий условия для сборки С3в-конвертазы, молекулярная масса которого составляет около 200 тыс. Д. Вероятно, что какое бы короткое не было взаимодействие С3в-фактора с активаторами комплемента (в данном случае с частицей эмульсии), в любом случае происходит присоединение моноцита к полученному ассоциату (частица эмульсии + С3в-фактор) с дальнейшим фагоцитозом.

Однако различная степень активации системы комплемента частицами проксанольно-фторуглеродной эмульсии типа перфторан связана, вероятно, с различным поверхностно активным слоем (или структурно-механическим барьером) частицы эмульсии и их размером. Экспериментально установлено, что скорость укрупнения (слипания) перфторуглеродных частиц зависит от их диаметра. Чем крупнее частицы (0,1 – 0,2 мкм), тем они быстрее укрупняются, соответственно, чем меньше (0,05 – 0,08 мкм) диаметр частиц, тем лучше их стабильность. Как показали снимки, сделанные с помощью электронного микроскопа, мелкодисперсные частицы эмульсии перфторуглеродов покрыты поверхностно активным слоем эмульгатора достаточно равномерно и не имеют гидрофобных “дыр” (не покрытых поверхностей перфторуглеродов), что уменьшает их скорость слипания. Крупнодисперсные частицы в процессе гомогенизации не всегда приобретают равномерный и плотный барьер — проксанольное покрытие перфторуглеродов, при этом остаются открытые гидрофобные участки перфторсоединения, что, по-видимому, является фактором не только быстрого укрупнения частиц эмульсии, но и активного гидрофобного взаимодействия с компонентами системы комплемента. Другой фактор комплементарного действия перфторуглеродной эмульсии связан, по-видимому, с “избирательным” действием СЗв-фактора комплемента в силу различного диаметра частиц, которые при очень мелком размере (при наноразмерности) являются недостаточно “видимыми” объектами. Субмикронный размер частиц эмульсии в диапазоне 50 – 250 нм не намного превышает уровень размера вируса 20 – 200 нм, что, вероятно, затрудняет опсонизацию очень мелких по диаметру частиц эмульсии компонентом СЗв комплемента. Именно СЗв-фактор, как известно, после фиксации к объекту-активатору последовательно трансформируется в ряд фрагментов комплемента (С3d, iСЗв), которые определяют тем самым молекулярный профиль опсонизации и создают основу для взаимодействия с клетками, располагающимися CR-рецепторами.

Экспериментально доказано, что комплементарное активизирующее действие перфторуглеродных эмульсий типа перфторан, применяемых в клинике путем внутривенного введения, зависит от распределения субмикронных частиц эмульсии по размеру: чем меньше диаметр частицы, тем меньше степень активации комплемента и соответственно меньше угроза анафилактических и аллергических реакций, обуславливающих наибольший риск от введения высокоэффективных препаратов. Полученные результаты позволили подойти к решению ряда технологических проблем, касающихся создания супермелких частиц (наночастиц) в перфторуглеродных эмульсиях с незначительными побочными реакциями, а также к лучшему пониманию механизма действия эмульсионных (коллоидных) препаратов на организм. Именно наноэмульсии в процессе эффективной гомогенизации приобретают агрегатную устойчивость дисперсной фазы за счет плотной

проксанольной оболочки на поверхности масляной капли перфторуглерода, эта оболочка состоит из переплетенных между собой гидрофильных цепей — структурно-механического барьера, обладающего определенными структурно-реологическими свойствами. Создание современной технологии, обеспечивающей получение монодисперсных субмикронных наночастиц с узким распределением дисперсности, плотного и однородного поверхностно-активного слоя, — фактор, во многом определяющий свойства эмульсий. Также глубокая очистка эмульгаторов и перфторуглеродов, стерилизация эмульсии динамической ультрафильтрацией позволяют улучшить функциональную активность и значительно снизить реактогенность перфторуглеродных эмульсий как I, так и II поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Ольдекоп, Н. А. Майер, *Введение в элементоорганическую химию*, Высшая школа, Москва (1973), сс. 32 – 35.
2. L. Clark and F. Gollan, *Science*, **152**, 1752 – 1755 (1966).
3. H. Sloviter and T. Kamimoto, *Nature*, **216**, 1634 – 1638 (1967).
4. R. Geyer, R. Monroe, K. Taylor, *Fed. proc.*, **27**, 384 (1968).
5. H. Makowski, P. Tentschev, P. Frey, et al., *IV intern. Sympos. on Perfl. Blood Substitutes*, Kyoto, (1978), pp. 47 – 52.
6. R. Naito and K. Yokoyama, *Research on Perfluorochemicals in Medicines and Biology*, Proc. Symposium, Stockholm (1977), p. 42.
7. R. Naito, *IV intern. Sympos. on Perfl. Blood Substitutes*, Kyoto (1978), pp. 33 – 45.
8. С. И. Воробьев, Г. Р. Иваницкий, К. Н. Макаров и др., *Перфторуглеродные эмульсии*, ОНТИ РАН, Пущино, Препринт (1993).
9. С. И. Воробьев, Г. Р. Иваницкий, К. Н. Макаров и др., *Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника)*, ОНТИ РАН, Пущино (1995), сс. 33 – 41.
10. С. И. Воробьев, Г. Р. Иваницкий, В. В. Мороз и др., *Вестн. интенсив. терапии*, 2 – 3, 15 – 21 (1996).
11. С. И. Воробьев, Г. Р. Иваницкий, К. Н. Макаров и др., *Перфторан*, ОНТИ РАН, Пущино (1997).
12. J. Riess, *Artificial Organs*, **5**, 253 – 258 (1991).
13. J. Riess, S. Flaim, D. Rlein, *Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника)*, ОНТИ РАН, Пущино (1995), сс. 73 – 90.
14. T. Mitsuno, S. Tabuchi, M. Ohyanagi, *Inter. Symp. on Perfluoroc. Blood Subst.*, Mainz (1981), p. 220.
15. R. Naito and K. Yokoyama, *Texnical Inf. Series*, **1**, 134 – 135 (1975).
16. H. Sloviter, M. Petkovic, S. Ogoshi, et al., *Fed. Proc.*, **2**, 453 – 455 (1969).
17. H. Beisbarth and F. Suyama, *Inter. Symp. on Perfluoroc. Blood Subst.*, Mainz (1981), p. 13.
18. Н. И. Афонин, Г. Я. Розенберг, *Пробл. гематол.*, **8**, 49 – 53 (1979).
19. Ф. Ф. Белоярцев, *Перфторированные углеводы в биологии и медицине*, ОНТИ РАН, Пущино (1980), сс. 19 – 28.
20. H. S. Chen and Z. H. Yang, *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs*, **16**, 403 – 409 (1988).
21. M. Blanc and J. Riess, *Inter. Symp. on Perfluoroc. Blood Subst.*, Mainz (1981), p. 8.
22. С. И. Воробьев, *Автореф. дисс. док. биол. наук*, Москва (1994).
23. С. И. Воробьев, В. А., Головин, С. Н. Давыдова и др., *Вестник новых технологий*, **5** (3 – 4), 84 – 88 (1998).
24. С. И. Воробьев, *Рос. журн. анестезиол. и интенсив. тер.*, **2**, 18 – 24 (1999).

25. С. И. Воробьев, *Автореф. дисс. канд. биол. наук*, Москва (1990).
26. T. H. Goodin, *2nd Annual IBC conference on Blood substitutes*, Mainz (1994), pp. 12 – 14.
27. R. F. Moore, *Biomater. Artif. Cells and Artif.*, 1 – 3, 443 – 445 (1988).
28. K. Yokoyama, R. Naito, Y. Tsuda, et al., *Program Clin. Biol. Res.*, **122**, 189 – 191 (1983).
29. K. K. Tremper, A. E. Friedman, E. M. Levin, *Med.*, **307**, 277 – 283 (1982).
30. G. M. Vercellotti, D. E. Hammerschmidt, P. R. Craddock, et al., *Blood.*, **59**, 1299 – 1304 (1982).
31. G. M. Vercellotti and D. E. Hammerschmidt, *Int. Anest. Clinic.*, 1, 47 – 62 (1985).

Поступила 05.04.06

PERFLUOROCARBON EMULSION OF THE FIRST AND SECOND GENERATION (A REVIEW)

S. I. Vorob'ev

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, Moscow, Russia

The review article is devoted to perfluorocarbon emulsions of the 1st and 2nd generation, which are used as plasma substitutes when the use of normal blood is problematic or impossible. For the first time, perfluorocarbon preparations developed as synthetic plasma substitutes, came into use in Japan (Green Cross Corp.). The 1st generation emulsions include Fluozol-DA 20%, Fluozol-DA 35%, and the Russian formulation Perftoran. The weak points of the 1st generation emulsions are as follows: (i) they cannot be sterilized; (ii) they are unstable; and (iii) they produce side reactions. The 2nd generation perfluorocarbon emulsions include Oxygent produced in the USA and Ftoremulsion III produced in Russia, which cause a reduced number of side reactions and can undergo sterilization under hard conditions (steam pressure, 1 – 2 bar; temperature, 120 – 130°C). Further progress in the development of new plasma substitutes on the basis of perfluororganic compounds will be based on the use of nanosystems and will make possible a wider application of plasma substitutes in many fields of medicine and biology.

Key words: perfluorocarbon emulsion, perfluorocarbon blood substitute emulsion.