



УДК 616-005.1

СОЗДАНИЕ НОВОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ДОВРАЧЕБНОЙ ПОМОЩИ И ПЕРВОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПОМОЩИ

А.В. ХАФИЗОВА
О.А. МЕЛЬНИКОВА
А.Ю. ПЕТРОВ

*Уральская государственная
медицинская академия,
г. Екатеринбург*

e-mail: anna.hafizova.90@mail.ru

В статье изложены данные о необходимости создания нового гемостатического средства местного применения. Подбран оптимальный состав и обоснован механизм действия предложенного гемостатического средства. Изложена технологическая схема производства. Предложены разработанные методы анализа таблетированной формы гемостатика.

Ключевые слова: гемостатическое средство, аминокaproновая кислота, хлорид железа (III), натрия хлорид, методы анализа.

Введение. В настоящее время травматические повреждения являются одной из ведущих причин инвалидизации во всём мире. Часто они сопровождаются кровотечениями местного характера. Остановить кровотечение с применением гемостатических средств является актуальной задачей при оказании доврачебной и первой врачебной помощи.

Рынок гемостатических препаратов в Российской Федерации быстро растёт и представлен следующими средствами: витамином К, транексамовой кислотой, препаратами целлюлозы, гемостатической губкой, «Тахокомбом» и др. Большинство из них являются препаратами стационарного применения. В связи с этим, актуальным является создание нового гемостатического лекарственного средства местного применения, а так же практический опыт требует появления новых препаратов и композиций, обладающих местным гемостатическим действием, что и обусловило важность проводимых исследований.

Цель. Основная цель – разработка подходов к созданию гемостатических средств местного применения для оказания доврачебной и первой медицинской помощи.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях использовали:

1. Воду очищенную (ФС 42-2619-97)
2. Аминокaproновую кислоту (Mr=131.18)
3. Железа хлорид 6-водное марки «ч.д.а.» ГОСТа 4147-74
4. Натрий хлористый марки «ч», отвечающий требованиям ГОСТа 4258-77

Проводился качественный и количественный контроль образцов, входящих в состав разработанного гемостатического средства.

Результаты и обсуждение. Технический результат достигался использованием в своём составе ϵ -аминокaproновой кислоты, хлорида железа и натрия хлорида при следующем соотношении компонентов:

Аминокaproновой кислоты 1,5 гр.

Железа трёххлористого 0,6 гр.

Натрия хлорида 0,27 гр.

При создании данного комбинированного гемостатического препарата для наружного применения принималось во внимание то, что аминокaproновая кислота является ингибитором фибринолиза и выпускается в виде раствора для инъекций 1 мл которого содержит 50 мг кислоты аминокaproновой.

Показаниями для её применения являются кровотечения при хирургических вмешательствах на органах, богатых активаторами фибринолиза (легкие, щитовидная железа, желудок, шейка матки, предстательная железа).

Железо содержится в гемоглобине крови, участвует в кроветворении, введение его в данный препарат приводит к гемостатическим свойствам и предотвращает анемию.

Натрия хлорид создаёт изотоническую среду препарата и улучшает проникновение в клетки крови, тем самым улучшая гемостаз.

Готовая лекарственная форма препарата представляет собой таблетку средней массой 2,4 гр \pm 5%. Применяют местно, наружно, в виде водного раствора (1 таблетка на 30 мл воды). Орошают раны и накладывают марлевые повязки. При контакте с кровоточащей поверхностью происходит образование кровяного сгустка, плотно фиксирующего на раневой поверхности, предупреждает повторное кровотечение и препятствует проникновению вторичной инфекции.

Ускоряет процессы эпителизации раневой поверхности, способствует образованию грануляционной ткани.

Получение гемостатического средства местного действия для наружного применения происходит следующим образом (рис. 1):

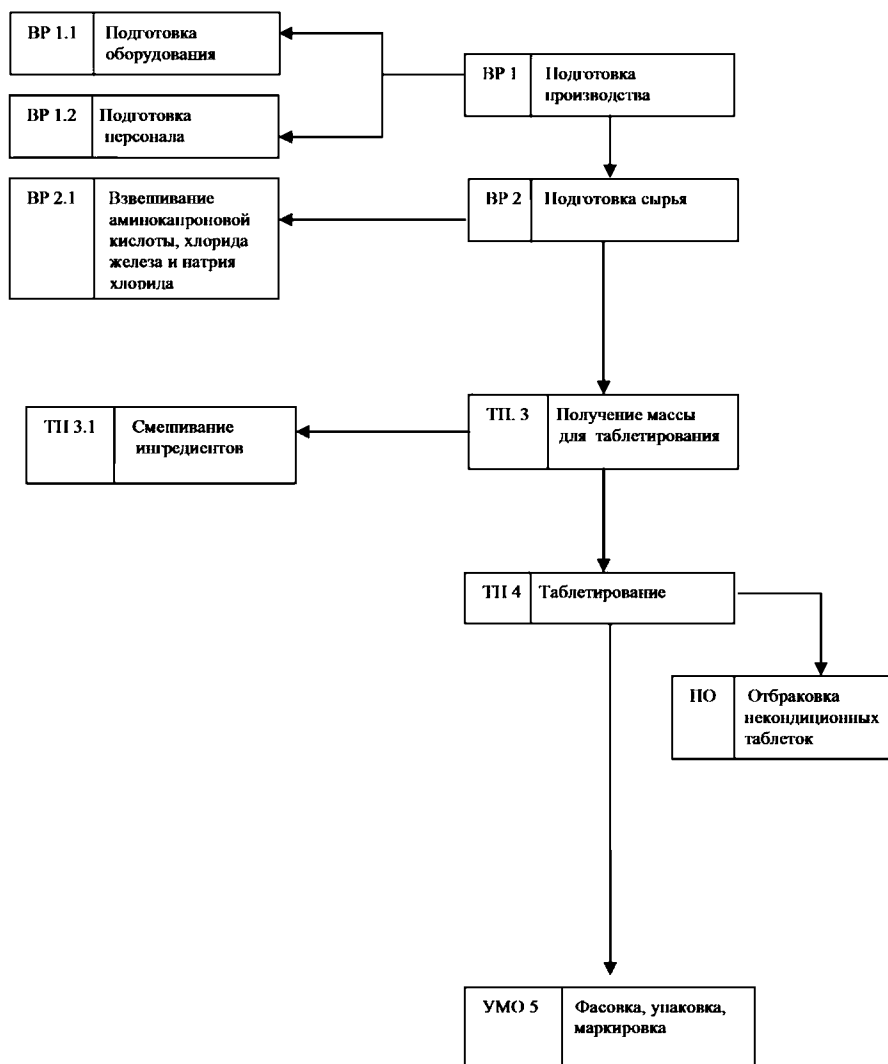


Рис. 1. Технологическая схема производства

В смеситель загружают порошки аминокaproновой кислоты (на 100 таблеток) 150 гр, хлористого железа 60 гр, натрия хлорида 27 гр, смесь тщательно перемешивают в смесителе лопастного типа до равномерного распределения их по общей массе. Полученный порошок обладал оптимальными технологическими характеристиками, поэтому для получения таблетированной формы (по 2,4гр) использовали метод прямого прессования под давлением 90-100 Па.

Остановимся поподробнее на технологических характеристиках таблетированной массы [1].

Для реализации технологии прессования частицы порошка должны обладать упруго-пластическими свойствами. Нами был проанализирован график Хеккеля (рис. 2).

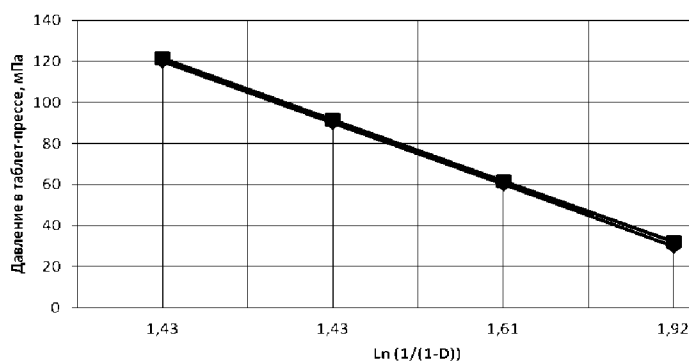


Рис. 2. График Хеккеля

Установлено, что графики Хеккеля для исследуемой таблеточной массы имеют вид прямой. С применением математической модели прессования определяли диапазон налагаемого давления, при котором получали таблетки. Диапазон составил 30-120 МПа.

Исходя из опыта, мы не можем говорить об упруго-пластичных свойствах в виду того, что нами не была изучена таблетированная лекарственная форма с разными наполнителями.

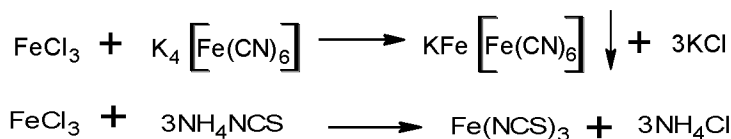
Для оценки правильности выбора диапазона давления прессования, проведено исследование влияния давления прессования на распадаемость и прочность таблеток на сжатие. Для этого, для полученных таблеток массой по 0,9 г (давление от 30 до 120 кг/см²) проводили тест на распадаемость согласно методике ГФ XI. Время распадаемости не более 15 мин, т.к. время распадаемости в частной статье не указано. Нами были отобраны 6 таблеток. Помещали по 1 таблетке в каждую трубку корзинки. Время распадаемости всех 6 таблеток=12±2 секунд.

На следующей стадии работы мы исследовали прочность таблеток на сжатие. Механическая прочность является необходимым условием, обеспечивающим постоянство качества таблеток в процессе переработки, транспортировки и хранения. Прочность на истирание должна быть не менее 97%. В нашем случае, после определения начальной и конечной массы таблеток, прочность на истирание составила 99,95%. Это свидетельствует о том, что налагаемое давление прессования в интервале от 30 до 120 МПа является оптимальным.

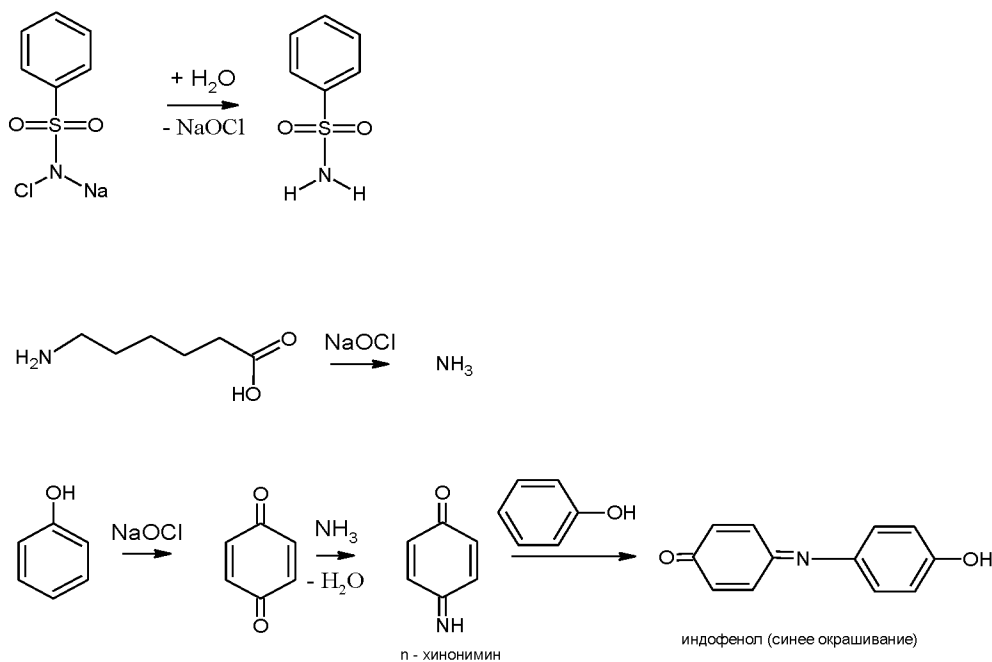
После создания и обоснования, что таблетированная ЛФ гемостатика по своим техническим характеристикам соответствует требованию НД перед нами стояла задача разработать методы качественного и количественного анализа.

Для стандартизации лекарственного препарата нами были предложены методы качественного анализа:

1. Ион железа (III) определяли по реакции образования синего осадка с раствором гексацианоферрата (II) калия, а также по появлению красного окрашивания с раствором аммония роданида.



2. Аминокапроновую кислоту подтверждали появлением синего окрашивания путем нагревания на водяной бане с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-ного раствора фенола.



3. Хлорид ион определяли по реакции с раствором серебра нитрата, раствором кислоты азотной разведенной по появлению белого творожистого осадка.

Для объяснения структуры внутримолекулярных комплексов нами были сняты УФ спектры системы аминокaproновая кислота – хлористое железо в водном растворе на приборе PerkinElmer's LAMBDA 45 UV/Vis spectrometer. В качестве раствора сравнения использовали воду. Затем измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в УФ и видимой области спектра в интервале длин волн от 250 до 900 нм (рис. 3).

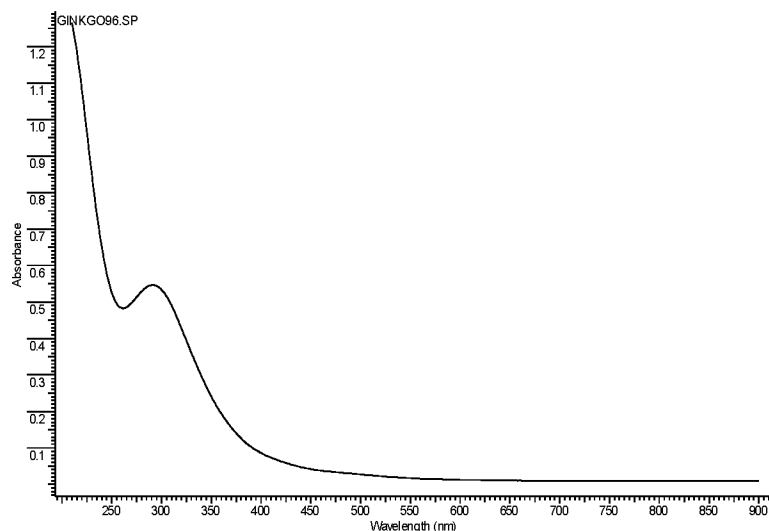


Рис. 3. УФ спектр водного комплекса аминокaproновой кислоты с железом

В УФ спектре изучаемой нами системы можно выделить область поглощения при низкой длине волны от 260 до 320 нм. Поглощение в коротко волновой области можно объяснить образованием комплекса между катионом железа и аминокaproновой кислотой, в частности неподделённой парой атома азота в аминокaproновой кислоте и свободными вакансиями в структуре железа.

Проведено исследование водного комплекса аминокaproновой кислоты с железом и методом спектрофотометрии в инфракрасной области спектра. Испытание проводили на приборе ИК-Фурье спектрометр ALPHA FT-IR с модулем для работы с образцами НПВО с ZnSe кристаллом путем растирания навески анализируемого образца в ступке с последующем помещением в модуль.

Спектры получали в интервале длин волн от 500 до 3500 нм (рис. 4).

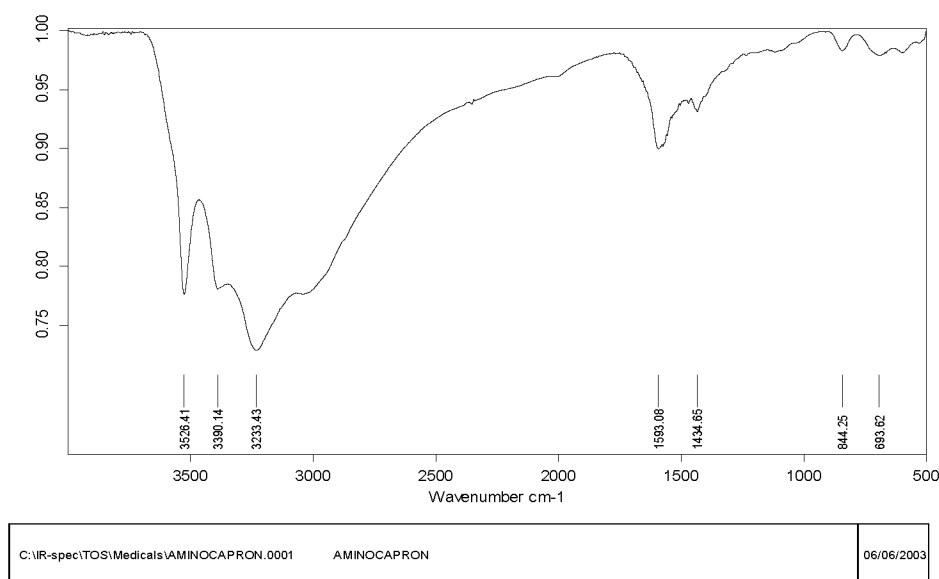


Рис. 4. ИК спектр комплекса аминокaproновой кислоты с железом

Из рисунка видно, что в спектре наблюдаются валентные колебания свободной алифатической аминогруппы аминокaproновой кислоты (3500–3350 см⁻¹), валентные колебания в области (3390–3200 см⁻¹) и (1600–1400 см⁻¹) свидетельствуют об образовании комплекса между катионом железа и карбоксильной группой и за счёт донорно-акцепторного взаимодействия между катионом железа и аминогруппой.

Возможный вариант комплекса представлен на рис. 5:

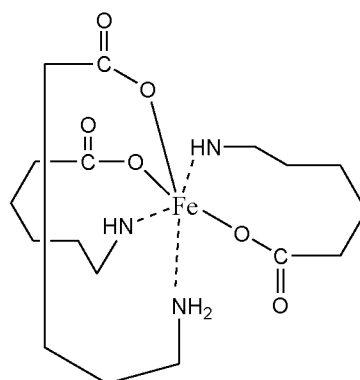


Рис. 5. Комплекс взаимодействия карбоксильной группы с катионом железа

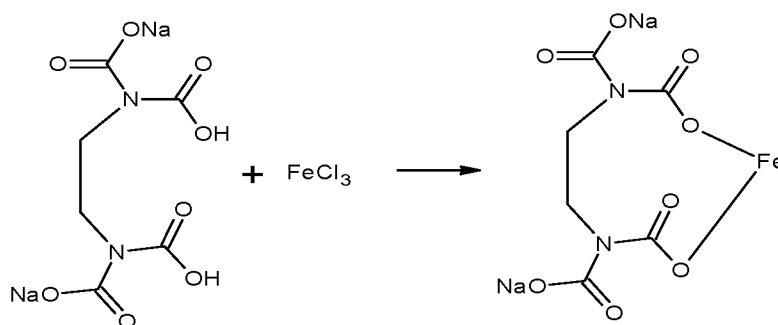
Для определения количественного содержания ингредиентов в смеси использовали титриметрические методы.

Разработан метод количественного определения железа в таблетированной ЛФ гемостатика–трилонометрия.

Около 0,2 г полученной таблетки, растворяли в воде, переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки водой и тщательно перемешивали. К 25 мл приготовленного раствора прибавляли 0,1г индикаторной смеси и титровали 0,05 М раствором трилона Б до розового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,008115 г железа хлорида, которого в лекарственном веществе должно быть 0,6 г.

Содержание железа в лекарственном веществе в результате проведенного испытания составило 0,6 г.



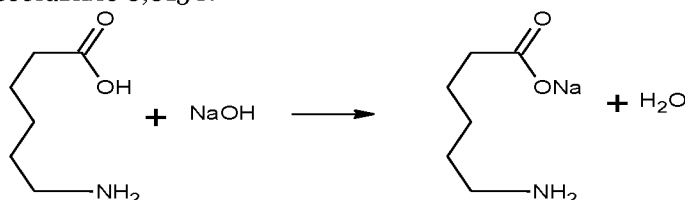
Количественное определение аминокaproновой кислоты проводили в два этапа:

1. 1 мл раствора, полученного предварительным центрифугированием в среде концентрированного аммиака (центрифугируют 10 минут при 5000 тыс. оборотов) титровали 0,1М раствором хлористоводородной кислотой до желтого окрашивания (индикатор метиловый оранжевый).

2. Последующее титрование проводили 1,0 М раствором гидроксида натрия до красного окрашивания (индикатор фенолфталеин).

1 мл 1,0 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,1312г аминокaproновой кислоты, которой в лекарственном веществе должно быть 0,015 г.

Содержание аминокaproновой кислоты в лекарственном веществе в результате проведенного испытания составило 0,015 г.



Выводы:

1. Доказана необходимость создания нового гемостатического средства местного применения.
2. Подобран оптимальный состав и обоснован механизм действия предложенного гемостатического средства.
3. Изложена технологическая схема производства.
4. Предложены методы анализа таблетированной формы гемостатика.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 154-160 с.
2. Алексеев К.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы: учебное пособие. Глава 1 Твердые лекарственные формы / К.В. Алексеев, С.А. Кедик, Е.В. Блынская, Н.А Уваров, В.К. Алексеев, Н.В. Тихонова / под редакцией С.А. Кедика – М., 2011. – С.12-88.
3. Арзамасцев А.П., Печеников В.М., Родионова Г. М. и др. Анализ лекарственных смесей. М.: Компания Спутник, 2000. – 275 с.

CREATING A NEW TOPICAL HEMOSTATIC AGENTS IN THE PROVISION OF FIRST AID AND FIRST MEDICAL AID

A.V. HAFIZOVA
O.A MELNIKOVA
A.YU. PETROV

*Ural State Medical Academy,
 Yekaterinburg*

e-mail: anna.hafizova.90 @ mail.ru.

The article presents data on the need for a new topical hemostatic agents. Optimal composition and justified mechanism of action proposed by the hemostat. It have been presented the technological scheme of production. It have been proposed methods of analysis developed tablet formulation of hemostatic.

Key words: hemostat, aminocaproic acid, ferric chloride (III), sodium chloride, analytical methods.