



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013108191/15, 26.02.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.02.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 26.02.2013

(45) Опубликовано: 10.06.2014 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2271814 C2 20.03.2006. RU 2468814
C1 10.12.2012. WO 2006/005340 A1 19.01.2006.
RU 2471477 C1 10.01.2013

Адрес для переписки:

115172, Москва, 1-Гончарный пер., 7, кв. 7,
Фрончеку Эдуарду Валентиновичу

(72) Автор(ы):

Шафалинов Владислав Анатольевич (RU),
Бояринцев Валерий Владимирович (RU),
Фрончек Эдуард Валентинович (RU),
Трофименко Александр Викторович (RU),
Ивашченко Андрей Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Шафалинов Владислав Анатольевич (RU)

(54) МЕСТНОЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к местному гемостатическому средству для остановки массивных кровотечений. Средство включает 75-95 мас.% соли хитозана из ряда полидисперсных порошков гидрохлорида, гидробромида, формиата, ацетата, сукцината, цитрата, гликолата либо лактата хитозана и 4-20 мас.% полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. Соль хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид ковалентно сшиваются 1-5 мас.% полифункционального соединения из ряда глицидиловых эфиров. Соль хитозана выбирается со средним размером частиц 0,2÷2,0 мкм, степенью

деацетилирования хитозана 0,75÷0,95, молекулярной массой 10÷500 кДа. В качестве полифункционального соединения из ряда глицидиловых эфиров используется диглицидиловый эфир бутандиола, ди- или триэтиленгликоля или полипропиленгликоля, олигоэтиленоксида, а также триглицидиловые эфиры глицерина или триметилпропана. Средство обладает высокой сорбционной способностью по крови, коротким временем наступления гемостаза и высокой антимикробной активностью. 2 з.п. ф-лы, 2 табл., 12 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 519 220** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61L 15/22 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013108191/15, 26.02.2013**

(24) Effective date for property rights:
26.02.2013

Priority:

(22) Date of filing: **26.02.2013**

(45) Date of publication: **10.06.2014** Bull. № 16

Mail address:

**115172, Moskva, 1-Goncharnyj per., 7, kv. 7,
Froncheku Ehduardu Valentinovichu**

(72) Inventor(s):

**Shafalinov Vladislav Anatol'evich (RU),
Bojarintsev Valerij Vladimirovich (RU),
Fronchek Ehduard Valentinovich (RU),
Trofimenko Aleksandr Viktorovich (RU),
Ivashchenko Andrej Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Shafalinov Vladislav Anatol'evich (RU)

(54) LOCAL HEMOSTATIC AGENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: agent contains chitosan salt 75-95 wt % of polydisperse powders of chitosan hydrochloride, hydrobromide, formate, acetate, succinate, citrate, glycolate or lactate and polyhexamethylene guanidine hydrochloride 4-20 wt %. The chitosan salt and polyhexamethylene guanidine hydrochloride are covalently cross-linked by a polyfunctional compound 1-5 wt % of glycidyl ethers. The chitosan salt is specified with an average particle size of 0.2÷2.0 mm, degree of chi-

tosan deacetylation 0.75÷0.95, and molecular weight 10÷500 kDa. The above polyfunctional compound of glycidyl ethers is presented by a diglycidyl ether of butandiol, di- or triethylene glycol or propylene glycol, oligoethylene oxide, as well as triglycidyl ethers of glycerol or trimethylol propane.

EFFECT: method possesses high blood sorption capacity, rapid hemostasis time and high antimicrobial activity.

3 cl, 2 tbl, 12 ex

R U 2 5 1 9 2 2 0 C 1

R U 2 5 1 9 2 2 0 C 1

Изобретение относится к области медицины, конкретно к средствам, используемым для остановки наружных кровотечений из крупных кровеносных сосудов, и может применяться в качестве местного гемостатического средства для защиты жизни и здоровья людей, подвергшихся воздействию экстремальных факторов.

Известно местное гемостатическое средство для остановки интенсивного артерио-венозного кровотечения [RU 2414225], включающее смесь синтетических цеолитов типа СаА формулы $m\text{CaO} \cdot n\text{Na}_2\text{O} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ и

типа СаХ формулы $m\text{CaO} \cdot n\text{Na}_2\text{O} \cdot 2,5\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$,

кристаллические решетки которых содержат катионы кальция в количестве $8 \div 10$ масс.% при соотношении указанных компонентов, масс. %:

синтетический цеолит $m\text{CaO} \cdot n\text{Na}_2\text{O} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ - $70 \div 80$,

синтетический цеолит $m\text{CaO} \cdot n\text{Na}_2\text{O} \cdot 2,5\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ - $30 \div 20$,

и при отношении $n:m$, равном $0,13 \div 0,22$.

Недостатком гемостатического средства на основе цеолитов является высокая, до 85°C , температура при его контакте с кровью, в результате чего происходит термический ожог тканей, обусловленный выделением тепла при соприкосновении цеолита с водной средой плазмы крови из-за высоких значений теплоты гидратации.

Известен препарат для остановки артериальных кровотечений на основе смеси мелкодисперсного карбоната кальция, наночастиц бемита (метгидроксида алюминия) и полисахарида [RU 2333002], не вызывающий болезненных ощущений и химических ожогов открытых тканей, позволяющий уменьшить экзотермический эффект гидратации и тем самым количество тепла, передаваемого на рану. Недостатком указанного препарата является его относительно низкая гемостатическая эффективность.

Общим недостатком указанных гемостатических средств является неорганическая природа основного действующего вещества, его биологическая несовместимость с тканями организма и неспособность к биodeградации, что может приводить к инфекционным осложнениям.

Патент RU 2471477 раскрывает использование для лечения гнойных ран биосовместимого комплекса сукцината хитозана и диоксида с хлоргексидином при массовом соотношении сукцината хитозана с диоксидом $4,25\text{-}6:1$ (массовая доля диоксида $14,3 \div 19,2\%$) и хлоргексидином $60\text{-}85,0:1$ (массовая доля хлоргексидина $1,2 \div 1,6\%$) соответственно. Комплекс обладает выраженным ранозаживляющим эффектом, который проявляется в быстром очищении гнойной раны и интенсивном протекании репаративных процессов. Однако разработанный материал не обладает выраженным гемостатическим действием и не может быть использован для остановки интенсивных кровотечений.

Известно кровоостанавливающее средство для местного применения (WO 2007074326) на основе солей хитозана в смеси как минимум с одним инертным материалом, не дающее тепловыделения при смешении с кровью, биологически совместимое с тканями организма, обладающее достаточно высокой гемостатической активностью.

Недостатками такого кровоостанавливающего средства являются недостаточно высокая сорбционная способность по крови, относительно большое время наступления гемостаза и низкая антимикробная активность.

В соответствии с вышеуказанным техническим решением значительная часть мелкодисперсного порошка соли хитозана ($30 \div 80\%$) заменяется на порошок инертного по отношению к крови материала (коллоидальная двуокись кремния, песок, глина, альгинат, микрокристаллическая целлюлоза и др.), что приводит к улучшению

увлажняемости препарата кровью и, соответственно, к сокращению времени наступления гемостаза. Однако очевидно, что уменьшение количества сорбента в единице массы препарата приводит к уменьшению количества адсорбированной крови и несмотря на относительно высокую скорость наступления гемостаза к образованию

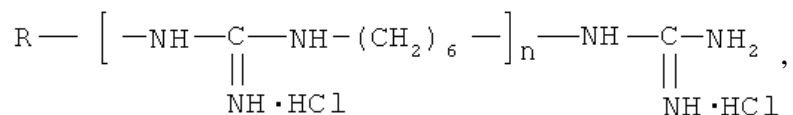
недостаточной массы свертка для остановки кровотечения.

Патент RU 2271814 раскрывает использование биосовместимого ранозаживляющего средства на основе хитозана для лечения гнойно-некротических и инфицированных ран, ожогов, трофических язв. Композиции ранозаживляющего средства содержат 62÷65% хитозана, 29÷32% протеолитических ферментов, 5% аскорбиновой кислоты, 0,5÷0,75% тримекаина или пиромекаина и 0,25÷0,5% полиалкиленгуанидинов из ряда фосфопаг или биопаг. Средство обладает комбинированным ранозаживляющим, бактериостатическим и иммуностимулирующим свойством, стимулирующим регенеративно-рапаративные процессы и ускоряющим рост здоровых клеток раны. Однако разработанная композиция не может быть использована в качестве гемостатического средства, так как содержит хитозан в неионизированной форме, не способной вызывать процесс свертывания крови. При этом массовая доля полиалкиленгуанидинов 0,25÷0,5% недостаточно высока для обеспечения эффективной остановки кровотечения. Данное техническое решение, наиболее близкое по совокупности признаков к заявляемому изобретению, принято за прототип.

Технической задачей заявляемого изобретения является разработка эффективного гемостатического средства локального (местного) действия с высокой сорбционной способностью по крови, коротким временем наступления гемостаза и высокой антимикробной активностью, что имеет важное значение при оказании первой и первичной медико-санитарной помощи по остановке паренхиматозных, венозных и артериальных кровотечений.

Изобретение направлено на изыскание местного гемостатического средства в ряду порошкообразных солей хитозана в композиции с добавкой, усиливающей эксплуатационные свойства разрабатываемого препарата в части повышения его сорбционной способности по крови, снижения времени наступления гемостаза и повышения антимикробной активности.

Технический результат заявленного изобретения достигается тем, что предложено местное гемостатическое средство для остановки массивных кровотечений, характеризующееся высокой сорбционной способностью по крови, коротким временем наступления гемостаза и высокой антимикробной активностью, содержащее соль хитозана, которую выбирают из ряда полидисперсных порошков гидрохлорида, гидробромида, формиата, ацетата, сукцината, цитрата, гликолата либо лактата хитозана, и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид формулы:



где R=H, C₁₈H₃₇ или C₁₇H₃₃, n=10÷20,

при этом соль хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид ковалентно сшиваются полифункциональным соединением из ряда глицидиловых эфиров при следующем соотношении указанных компонентов, мас. %:

соль хитозана	75,0÷95,0
полигексаметиленгуанидин гидрохлорид	4,0÷20,0
полифункциональное соединение	1,0÷5,0

Технический результат достигается также тем, что соль хитозана выбирается со средним размером частиц $0,2 \div 2,0$ мм, степенью деацетилирования хитозана $0,75 \div 0,95$, молекулярной массой $10 \div 500$ кДа, а в качестве полифункционального соединения из ряда глицидиловых эфиров для сшивания соли хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида используется диглицидиловый эфир бутандиола, ди- или триэтиленгликоля, или полипропиленгликоля, олигоэтиленноксида, а также триглицидиловые эфиры глицерина или триметилпропана.

Дополнительно вводимый в композицию заявленного гемостатического средства полигексаметиленгуанидин гидрохлорид известен как биосовместимое, биоразлагаемое и малотоксичное высокомолекулярное катионогенное поверхностно-активное вещество с широким спектром биоцидной активности [<http://polyguanidines.ru>]. Впервые обнаружено, что указанное соединение после ковалентной сшивки его макромолекул вышеуказанными глицидиловыми эфирами наряду с биоцидной активностью проявляет свойства эффективного гемостатика. Механизм гемостатического действия в данном случае, по-видимому, основан на электростатическом взаимодействии пространственно сшитых катионогенных макромолекул полигексаметиленгуанидин гидрохлорида с отрицательно заряженными клеточными мембранами эритроцитов, в результате чего происходит склеивание эритроцитов с образованием плотного сгустка.

Сущность изобретения заключается в том, что использование ковалентно сшитых полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и соли хитозана в указанном диапазоне соотношений вызывает синергический эффект действия гемостатической композиции, т.е. приводит к значительному повышению его сорбционной способности по крови, снижению времени наступления гемостаза и повышению антимикробной активности.

Заявленное содержание полигексаметиленгуанидин гидрохлорида выбирается с целью достижения максимальной эффективности процесса гемостаза и антимикробной активности гемостатического средства. При массовой доле полигексаметиленгуанидин гидрохлорида менее 4% независимо от степени сшивки макромолекул (массовой доли полифункционального соединения) значительно увеличивается время гемостаза. Увеличение массовой доли полигексаметиленгуанидин гидрохлорида более 20% не дает синергического эффекта действия гемостатической композиции и экономически нецелесообразно. В выбранном диапазоне концентраций полигексаметиленгуанидин гидрохлорида достигается приемлемый уровень биоцидных свойств композиции.

Заявленное содержание полифункционального соединения для ковалентной сшивки макромолекул соли хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида определяется из результатов лабораторных испытаний сорбционной способности гемостатической композиции. При массовой доле полифункционального соединения менее 1% независимо от содержания полигексаметиленгуанидин гидрохлорида обеспечивается высокий уровень сорбционной способности композиции, однако образованный кровяной сгусток имеет недостаточную механическую прочность, что приводит к его разрушению массивным кровотечением. С увеличением массовой доли полифункционального соединения более 5% сорбционная способность гемостатической композиции значительно снижается.

Изобретение реализуется следующим образом.

Смесь порошков, содержащую $75,0 \div 95,0$ мас.% соли хитозана (например, сукцината хитозана по ТУ 9284-027-11734126-08) со степенью деацетилирования хитозана $0,75 \div 0,95$, молекулярной массой $10 \div 500$ кДа, средним размером частиц $0,2 \div 2,0$ мм и $4,0 \div 20,0$ мас.% полигексаметиленгуанидин гидрохлорида по ТУ 9392-020-41547288 со средним размером частиц $0,2 \div 2,0$ мм, загружают в 6-ти кратный избыток спирта этилового

ректификованного по ГОСТ 51652-2000, содержащего рассчитанное количество глицидилового эфира (например, диглицидилового эфира диэтиленгликоля по ТУ 2225-027-00203306-97).

Реакционную смесь нагревают до температуры 50°C и выдерживают при указанной температуре и интенсивном перемешивании в течение 4 часов. В результате диффузии глицидилового эфира в частицы суспензии происходит гетерофазная реакция ковалентной сшивки макромолекул полимерных солей. По окончании выдержки смесь охлаждают до комнатной температуры, избыток этилового спирта декантируют, а влажный осадок выгружают и выкладывают на алюминиевые поддоны, которые помещают в вакуум-сушильный шкаф. Продукцию высушивают при температуре 80°C и остаточном давлении 1÷5 мм рт.столба до постоянной массы. По окончании сушки готовый продукт фасуют в герметичные пакеты из комбинированного упаковочного материала типа Терафол и подвергают радиационной стерилизации.

Основные физико-химические и медико-технические свойства заявленного гемостатического средства представлены в Таблице 1.

Таблица 1		
№№ п/п	Показатель	Значение
1	Фракционный состав: масс. % - количество частиц менее 0,2 мм, не более - количество частиц более 2,0 мм, не более	3 3
2	Сорбционная способность по воде, г/г	10÷25
3	Скорость смачивания, с, не более	10
3	рН водной вытяжки, не менее	5,0
4	Антимикробная активность (зона задержки роста микробов по St. epid. и Ps. Aerog.), мм, не менее	2

Ниже приведены примеры результатов лабораторных испытаний заявленного средства по известным методикам [патент RU2127428 - способ оценки гемостатической активности кровоостанавливающих матричных препаратов местного действия, ТУ 9393-001-18152288-2009 - методика определения скорости смачивания и сорбционной способности средств перевязочных по крови при одностороннем и ограниченном контакте с жидкостью, МУ Минздрава РФ от 18.11.83 г. - лабораторная оценка антимикробной активности текстильных материалов, содержащих антимикробные препараты], сведенные в Таблицу 2: «Время наступления гемостаза, сорбционная способность по крови и антимикробная активность заявляемого гемостатического средства». (Принятое сокращение: ПГМГ -полигексаметиленгуанидин гидрохлорид).

Таблица 2

№№ примера	Композиции гемостатических средств, мас.%	Время наступле- ния гемостаза, с	Сорбционная способность по крови, г/г	Антимикробная активность, мм
Заявляемое средство (содержание глицидилового эфира 2 мас.%)				
1	Сукцинат хитозана 95%, ПГМГ 3%	8	10	2
2	Сукцинат хитозана 88%, ПГМГ 10%	7	12	2
3	Сукцинат хитозана 83%, ПГМГ 15%	6	16	2
4	Сукцинат хитозана 78%, ПГМГ 20%	6	20	2
5	Ацетат хитозана 93%, ПГМГ 5%	8	12	2
6	Ацетат хитозана 86%, ПГМГ 12%	7	12	2
7	Ацетат хитозана 81%, ПГМГ 17%	6	14	3
8	Ацетат хитозана 78%, ПГМГ 20%	6	18	3
9	Лактат хитозана 94%, ПГМГ 4%	8	10	2
10	Лактат хитозана 84%, ПГМГ 14%	7	14	2
11	Лактат хитозана 80%, ПГМГ 18%	6	18	2
12	Лактат хитозана 78%, ПГМГ 20%	6	20	3
Средство по прототипу				
	Хитозан 65,0%, ПГМГ 0,5%	60	3	1

Данные примеры иллюстрируют, но не ограничивают предложенное техническое решение.

Для оценки эффективности заявленного средства (условное название «Гемохит») проведены экспериментальные исследования остановки массивных кровотечений на баранах романовской породы. Анатомо-физиологические параметры сердечно-сосудистой системы (калибр сосудов, величина артериального давления, реакция на стресс-факторы) обеспечили валидность эксперимента, в котором участвовали 8 животных. Животные были разделены на 2 группы, одна опытная - 5 особей и одна контрольная - 3 особи.

В задачу эксперимента входило изучить эффективность средства «Гемохит» на модели тяжелого ранения паха с повреждением сосудистого бедренного пучка. В группе контроля накладывали давящую повязку на рану с использованием табельного перевязочного средства ППИ-АВЗ.

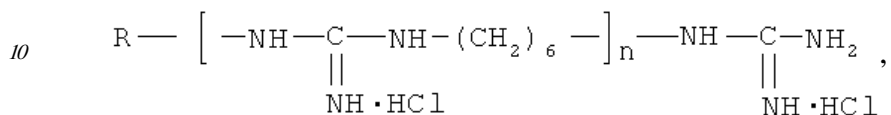
После нанесения ранения и непродолжительного периода неконтролируемого кровотечения препарат засыпали в рану, затем осуществляли ручную компрессию в течение 10 мин, после чего оценивали адекватность гемостаза по количеству рецидивов кровотечения и объему кровопотери. Длительность острого эксперимента составляла 180 мин.

Применение «Гемохита» позволило достичь устойчивого первичного гемостаза в 4 случаях из 5 (80%). У 1 животного после возобновления кровотечения «Гемохит» был применен повторно с положительным эффектом. В итоге все животные в опытной группе дожили до конца эксперимента. В контрольной группе все животные скончались раньше срока. Частота рецидивов кровотечения составила 100%. Объем кровопотери в опытной группе составил 400÷500 мл, в то время как в контроле животные теряли в среднем 1550 мл.

Таким образом, изобретение открывает возможность оказывать первую и первичную медико-санитарную помощь по остановке паренхиматозных, венозных и артериальных кровотечений эффективным гемостатическим средством местного действия на основе биосовместимой биodeградируемой композиции соли хитозана с добавкой полигексаметиленгуанидин гидрохлорида, обладающей высокой сорбционной способностью по крови, небольшим временем наступления гемостаза и повышенной антимикробной активностью.

Формула изобретения

Местное гемостатическое средство для остановки массивных кровотечений, характеризующееся высокой сорбционной способностью по крови, коротким временем наступления гемостаза и высокой антимикробной активностью, содержащее соль хитозана, которую выбирают из ряда полидисперсных порошков гидрохлорида, гидробромида, формиата, ацетата, сукцината, цитрата, гликолата либо лактата хитозана, и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид формулы:



где R=H, C₁₈H₃₇ или C₁₇H₃₃, n=10-20,

при этом соль хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид ковалентно сшиваются полифункциональным соединением из ряда глицидиловых эфиров при следующем соотношении указанных компонентов, мас. %:

соль хитозана	75,0-95,0
полигексаметиленгуанидин гидрохлорид	4,0-20,0
полифункциональное соединение	1,0-5,0

2. Местное гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что соль хитозана выбирается со средним размером частиц 0,2-2,0 мм, степенью деацетилирования хитозана 0,75-0,95, молекулярной массой 10-500 кДа.

3. Местное гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве полифункционального соединения из ряда глицидиловых эфиров для сшивания соли хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида используется диглицидиловый эфир бутандиола, ди- или триэтиленгликоля, или полипропиленгликоля, олигоэтиленоксида, а также триглицидиловые эфиры глицерина или триметилпропана.