

Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 5.

Низкоконцентрированные многокомпонентные перфторуглеродные эмульсии – «ФТОРАНЫ», их физико-химические и биологические свойства

© Воробьев*[†] Сергей Иванович, Болевич Сергей Бранкович, Пирожков Сергей Викторович, Орлова Александра Сергеевна, Королёва Кира Сергеевна

Кафедра патофизиологии. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. ул. Трубецкая, 8, стр.2. г. Москва, 119991. Россия. Тел.: +7 (495) 609-14-00.

E-mail: vorobyev@mail.ru

*Ведущий направление; [†]Поддерживающий переписку

Ключевые слова: перфторуглеродные эмульсии, перфторорганические соединения, поверхностно-активные вещества, дисперсные системы, средний размер частиц.

Аннотация

В данной обзорной работе рассматриваются физико-химические и биомедицинские свойства отечественных перфторуглеродных низкоконцентрированных многокомпонентных проксанольно-перфторуглеродных субмикронных эмульсий серии «ФТОРАНЫ». Низкоконцентрированные эмульсии серии «ФТОРАНЫ» состоят из ряда перфторуглеродов, в том числе: перфтордекалина – ПФД, перфтороктилбромида – ПФОБ, перфторметилциклогексилпиперидина – ПФМЦП, перфтортрибутиламин – ПФТБА и их смесей, двух-, трёх-, четырёх-компонентных. Перфторуглеродные эмульсии серии «ФТОРАНЫ» созданы в Научно-исследовательской лаборатории биологического и физико-химического изучения ПФОС Ltd., одна из эмульсий этой серии «ФТОРэмульсия-III» проходила в 1999-2000 годах первую фазу клинических исследований, согласно Временной Фармакопейной статьей 42-3410-99, выписке из протокола №4 от 27.05.99 г. Фармакологического комитета МЗ РФ. Концентрация ПФОС в эмульсиях серии «ФТОРАНЫ» составляет от 0.8% до 21%. Концентрация ПАВ-268 или ПАВ-168 в эмульсиях от 0.1618% до 4.2%. Электролитный состав в эмульсии состоит из: NaCl, KCl, MgCl₂, NaHCO₃, NaH₂PO₄, CaCl₂. Дополнительные ингредиенты включают: глюкоза, гидроксиэтилкрахмал, маннит. Все эмульсии серии «ФТОРАНЫ», эмульгируются до среднего размера частиц от 55 до 144 нанометров на отечественных дезинтеграторах высокого давления «Донор-2», разработанных в Российской академии наук. Стерилизуются динамической ультрафильтрацией с диаметром пор фильтра 220 нм.

Создания многокомпонентных эмульсий серии «ФТОРАНЫ» обусловлено получением перфторуглеродных составов, с различными физико-химическими и биологическими свойствами ПФОС, физиологически приемлемым и безопасным электролитным раствором, уменьшенным количеством побочных реакций и увеличением областей применения. Так, например, для усиления липофильности в 4-х компонентной эмульсии используют смесь ПФД и/или ПФОБ (липофильных перфторуглеродов), а для усиления стабильности добавляют смесь ПФМЦП и/или ПФТБА (липофобных перфторуглеродов). Для создания рентгеноконтрастности к смеси ПФД/ПФМЦП добавляли ПФОБ (рентгеноконтрастный перфторуглерод). Изменяя соотношение перфторуглеродов, используя их различные физико-химические свойства, создаются определенные эмульсии с заданными свойствами, не похожие на «стандартные» – одно- и двухкомпонентные препараты. Преимущество низкоконцентрированных многокомпонентных эмульсий: сокращается время пребывания перфторуглеродов в организме; уменьшается количество побочных реакций; улучшаются реологические свойства крови: уменьшается вязкость, уменьшается агрегация эритроцитов, уменьшается коронарно-сосудистое сопротивление, увеличивается динамическая кислородная ёмкость; упрощается технология получения эмульсий: дезинтеграция, стерилизация, ультрафильтрация, увеличивается объём выпуска; увеличивается безопасность и эффективность применения, расширяются области использования.

Содержание

1. Физико-химические свойства перфторуглеродных эмульсий
2. Рентгеноконтрастные свойства перфторуглеродных эмульсий
3. Инотропные свойства перфторуглеродных эмульсий
4. Биологические свойства перфторуглеродных эмульсий

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Воробьев С.И., Болевич С.Б., Пирожков С.В., Орлова А.С., Королёва К.С. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 5. Низкоконцентрированные многокомпонентные перфторуглеродные эмульсии – «ФТОРАНЫ», их физико-химические и биологические свойства. *Бутлеровские сообщения*. **2026**. Т.85. №3. С.33-45. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-33

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Воробьев С.И., Болевич С.Б., Пирожков С.В., Орлова А.С., Королёва К.С. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 5. Низкоконцентрированные многокомпонентные перфторуглеродные эмульсии – «ФТОРАНЫ», их физико-химические и биологические свойства. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.12. №1. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-33/ROI-jbc-RA/26-12-1-9

The output for citing the English online version of the article:

Sergey I. Vorobyev, Sergey B. Bolevich, Sergey V. Pirozhkov, Alexandra S. Orlova, Kira S. Koroleva. Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 5. Low-concentrated multi-component perfluorocarbon emulsions – “FTORANs” and their physicochemical and biological properties. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.12. No.1. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-33/ROI-jbc-A/26-12-1-9

Литература

- [1] Воробьев С.И., Болевич С.Б., Морозова Е.В. и др. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 1. Применение эмульсии перфторорганических соединений в эксперименте при ишемически-реперфузионном повреждении изолированного сердца крысы. *Бутлеровские сообщения С*. **2023**. Vol.5. No.1. Id.10. DOI: 10.37952/ROI-jbc-RC/23-5-1-10 [Sergey I. Vorobyev, Sergey B. Bolevich, Elena V. Morozova, Alexandra S. Orlova, Stefania S. Bolevich, Kokhsa Kh. Yavlieva, Maria V. Kartasheva, Bella I. Morgan, Michael V. Saulin, Vladimir Yakovlevich. Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 1. Application of an emulsion of perfluoroorganic compounds in an experiment with ischemic reperfusion injury of an isolated rat heart. *Butlerov Communications C*. **2023**. Vol.5. No.1. Id.10. DOI: 10.37952/ROI-jbc-C/23-5-1-10]
- [2] Воробьев С.И., Болевич С.Б., Королёва К.С. и др. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 2. Некоторые вопросы биомедицинской безопасности применения препаратов на основе эмульсий перфторуглеродов. *Бутлеровские сообщения С*. **2023**. Vol.5. No.2. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-RC/23-5-2-8 [Sergey I. Vorobyev, Sergey B. Bolevich, Kira S. Koroleva, Alexander B. Saltykov, Marina A. Fokina, Tatiana G. Sinelnikova, Sultan I. Shabaev, Gusen K. Yahyaev, Zaira M. Tochieva, Anush I. Agabekyan. Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 2. Some issues of biomedical safety of the use of drugs based on perfluorocarbon emulsions. *Butlerov Communications C*. **2023**. Vol.5. No.2. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-C/23-5-2-8]
- [3] Воробьев С.И., Болевич С.Б., Салтыков А.Б. и др. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 3. Влияние физико-химических факторов на биологические свойства термодинамически неустойчивых дисперсных систем – перфторуглеродных эмульсий. *Бутлеровские сообщения*. **2023**. Т.75. №7. С.85-98. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/23-75-7-85 [Sergey I. Vorobyev, Sergey B. Bolevich, Alexander B. Saltykov, Stefania S. Bolevich, Kira S. Koroleva, Marina A. Fokina, Tatiana G. Sinelnikova, Kokhsa Kh. Yavlieva, Bella I. Morgan, Maria K. Kartasheva. Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 3. Influence of physicochemical factors on the biological properties of thermodynamically unstable disperse systems – perfluorocarbon emulsions. *Butlerov Communications C*. **2023**. Vol.6. No.3. Id.1. DOI: 10.37952/ROI-jbc-C/23-6-3-1]
- [4] Воробьев С.И., Болевич С.Б., Пирожков С.В., Орлова А.С., Королёва К.С. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 4. Физико-химический и биомедицинский анализ перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии – «Перфторан-плюс». *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.12. №1. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-2/ROI-jbc-RA/26-12-1-8 [Sergey I. Vorobyev, Sergey B. Bolevich, Sergey V. Pirozhkov, Alexandra S. Orlova, Kira S. Koroleva. Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 4. Physico-chemical and biomedical analysis of perfluorocarbon blood-substituting emulsion – “Perftoran-plus”. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.12. No.1. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-2/ROI-jbc-A/26-12-1-8]
- [5] Иванов К.П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких. *Физиологический журнал*. **1992**. №78. Т.11. С.11-26. [К.П. Ivanov. Modern problems of respiratory

- function of blood and gas exchange in the lungs. *Physiological Journal*. **1992**. No.78. Vol.11. P.11-26. (Russian)]
- [6] Кузнецова И.Н., Гербут К.А. Коррекция показателей физико-химического гомеостаза инфузией эмульсии перфторуглеродов при лечении геморрагического шока у собак. *Гематология и трансфузиология*. **1987**. №7. С.36-40. [I.N. Kuznetsova, K.A. Gerbut. Correction of physicochemical homeostasis parameters by infusion of perfluorocarbon emulsion in the treatment of hemorrhagic shock in dogs. *Hematology and Transfusiology*. **1987**. No.7. P.36-40. (Russian)]
- [7] Кузнецова И.Н., Гербут К.А., Лягушкина Л.В. Изменение массопереноса газов крови в условиях гипоксии при инфузии эмульсии перфторуглеродов. *Физиологический журнал*. **1986**. №2. Т.LXXII. С.231-238. [I.N. Kuznetsova, K.A. Gerbut, L.V. Lyagushkina. Changes in blood gas mass transfer under hypoxic conditions during infusion of perfluorocarbon emulsion. *Physiological Journal*. **1986**. No.2. Vol.LXXII. P.231-238. (Russian)]
- [8] Шибяев Н.В. Получение и фармакологическая характеристика плазмозаменителя с газотранспортной функцией на основе эмульсии перфторуглеродов. *Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. НИИ по биол. испытаниям хим. соединений. Купавна*. **1984**. 19с. [N.V. Shibaev. Production and pharmacological characteristics of a plasma substitute with a gas transport function based on a perfluorocarbon emulsion. *Abstract of PhD Thesis in Medicine. Research Institute for Biological Testing of Chemical Compounds. Kupavna*. **1984**. 19p. (Russian)]
- [9] Информационный материал. Фторосан – плазмозаменитель с функцией переноса кислорода на основе эмульсии перфторуглеродов. *Пуццино: Научный центр биологических исследований АН СССР*. **1983**. 18с. [Information material. Fluorosan – a plasma substitute with oxygen transfer function based on a perfluorocarbon emulsion. *Pushchino: Scientific Center for Biological Research of the USSR Academy of Sciences*. **1983**. 18p. (Russian)]
- [10] Воробьев С.И. Перфторуглеродные эмульсии I и II поколения. *Химико-фармацевтический журнал*. **2009**. Т.43. №4. С.30-40. [S.I. Vorobyov. Perfluorocarbon emulsions of the first and second generations. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. **2009**. Vol.43. No.4. P.30-40. (Russian)]
- [11] J. Riess, C. Cornelus, M. Krafft, *et al.* “Fluorocarbon emulsion stabilisation and particle size control usiding mixed fluorocarbon” в Сборнике: Физиологическая активность фторсодержащих соединений. *Пуццино: ОНТИ НЦБИ РАН*. **1995**. С.67-73. 245с. [J. Riess, C. Cornelus, M. Krafft, *et al.* “Fluorocarbon emulsion stabilisation and particle size control usiding mixed fluorocarbon” in the Book: Physiological activity of fluorine-containing compounds. *Pushchino: DSTI SCBR RAS*. **1995**. P.67-73. 245p.]
- [12] Воробьев С.И. Новое поколение перфторуглеродных эмульсий с газотранспортной и рентгеноконтрастной функцией. В сборнике: Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. *Санкт-Петербург: Ленинград:Б*. **1996**. 80с. [S.I. Vorobyov. New generation of perfluorocarbon emulsions with gas transport and radiocontrast functions. In the Book: Current issues in hematology and transfusiology. *St. Petersburg: Leningrad:Б*. **1996**. 80p.]
- [13] Воробьев С.И., Ладиллов Ю.В., Попов Л.А. и др. Влияние химически инертных перфторсоединений (в составе эмульсии) на первичную амплитуду сердечных сокращений. *Вестник АМН СССР*. **1991**. №6. С.61-64. [S.I. Vorobyov, Yu.V. Ladilov, L.A. Popov, *et al.* Effect of chemically inert perfluorocompounds (as part of an emulsion) on the primary amplitude of cardiac contractions. *Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences*. **1991**. No.6. P.61-64. (Russian)]
- [14] Образцов В.В., Шехтман Д.Г., Сологуб Г.Р. и др. Индукция микросомальных цитохромов в печени крыс после внутривенного введения животным эмульсии перфторорганических соединений. *Биохимия*. **1985**. Т.50. №7. С.1220-1227. [V.V. Obraztsov, D.G. Shekhtman, G.R. Sologub, *et al.* Induction of microsomal cytochromes in rat liver after intravenous administration of an emulsion of perfluoroorganic compounds to animals. *Biochemistry*. **1985**. Vol.50. No.7. P.1220-1227. (Russian)]
- [15] Маркина З.Н., Бовкун О.П., Цикурина Н.Н. и др. Физико-химические свойства перфторуглеродов, применяемых для получения тонкодисперсных устойчивых эмульсий масло-вода. В сборнике статей: Перфторированные углероды в биологии и медицине. *Пуццино: Научный центр биологических исследований АН СССР*. **1980**. С.58-67. 182с. [Z.N. Markina, O.P. Bovkun, N.N. Tsikurina, *et al.* Physicochemical properties of perfluorocarbons used to obtain finely dispersed stable oil-in-water emulsions. In the collection of articles: Perfluorinated carbons in biology and medicine. *Pushchino: Scientific Center for Biological Research, USSR Academy of Sciences*. **1980**. P.58-67. 182p. (Russian)]
- [16] Воробьев С.И. Моисеенко О.М., Средняков В.А., Беляев Б.Л. и др. Клиническая и физико-химическая оценка биологически активной перфторуглеродной эмульсии. Сб. Нанотехнологии в приложении к биологическим системам. *Москва: Российской академии естественных наук*. **2005**. С.85-103. 220с. [S.I. Vorobyov, O.M. Moiseenko, V.A. Srednyakov, B.L. Belyaev, *et al.* Clinical and physicochemical evaluation of biologically active perfluorocarbon emulsion. Collection of articles: Nanotechnology in application to biological systems. *Moscow: Russian Academy of Natural Sciences*. **2005**. P.85-103. 220p.]

- [17] Буров М. Всё о перекиси водорода. *Ростов на Дону: Из-во «Феникс»*. **2004**. С.34-36. 120с. [M. Burov. All about hydrogen peroxide. *Rostov-on-Don: Phoenix Publishing House*. **2004**. P.34-36. 120p. (Russian)]
- [18] Sergey I. Vorobyev, Sergey B. Bolevich, Sergey V. Pirozhkov, Alexandra S. Orlova, Kira S. Koroleva. Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 5. Low-concentrated multi-component perfluorocarbon emulsions – “FTORANs” and their physicochemical and biological properties. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.12. No.1. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-33/ROI-jbc-A/26-12-1-9
- [19] Воробьев С.И., Болевич С.Б., Пирожков С.В., Орлова А.С., Королёва К.С. Перфторуглеродные эмульсии: состав и применение. Часть 5. Низкоконцентрированные многокомпонентные перфторуглеродные эмульсии – «ФТОРАНЫ», их физико-химические и биологические свойства. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.12. №1. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-33/ROI-jbc-RA/26-12-1-9

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-12-1-9

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-3-33/ROI-jbc-A/26-12-1-9

Perfluorocarbon emulsions: composition and application. Part 5.
Low-concentrated multi-component perfluorocarbon emulsions –
“FTORANs” and their physicochemical and biological properties

Sergey I. Vorobyev,*+ Sergey B. Bolevich, Sergey V. Pirozhkov,
Alexandra S. Orlova, Kira S. Koroleva

*Department of Pathophysiology. The 1st Medical State University Sechenov University. Trubetskaya St., 8,
Build. 2. Moscow, 119991. Russia. Phone: +7 (495) 609-14-00. E-mail: vorobyev@mail.ru*

*Supervising author; +Corresponding author

Keywords: perfluorocarbon emulsions, perfluoroorganic compounds, surfactants, dispersed systems, average particle size.

Abstract

In this review paper, the physicochemical and biomedical properties of domestic perfluorocarbon low-concentrated multi-component proxanol-perfluorocarbon submicron emulsions of the "FTORANs" series are considered. The low-concentration emulsions of the "FTORANs" series consist of a number of perfluorocarbons, including: perfluorodecalin – PFD, perfluorooctyl bromide – PFOB, perfluoro-methylcyclohexylpiperidine – PFMCP, perfluorotributylamine – PFTBA and their mixtures, two-, three-, four-component. Perfluorocarbon emulsions of the "FTORANs" series were created in the Research Laboratory of Biological and Physico-Chemical Study of PFOS Ltd., one of the emulsions of this series "FTORemulsion-III" passed the first phase of clinical trials in 1999-2000, according to the Temporary Pharmacopoeia Article 42-3410-99, an extract from Protocol No. 4 of 27.05.99 of the Pharmacological Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation. The concentration of PFOS in the emulsions of the "FTORANs" series ranges from 0.8% to 21%. The concentration of surfactant-268 or surfactant-168 in emulsions is from 0.1618% to 4.2%. The electrolyte composition in the emulsion consists of: NaCl, KCl, MgCl₂, NaHCO₃, NaH₂PO₄, CaCl₂. Additional ingredients include: glucose, hydroxyethyl starch, mannitol. All emulsions of the "FTORANs" series are emulsi-fied to an average particle size from 55 to 144 nanometers on domestic high-pressure disintegrators "Donor-2" developed at the Russian Academy of Sciences. They are sterilized by dynamic ultrafiltration with a filter pore diameter of 220 nm. The creation of multi-component emulsions of the "FTORANs" series is due to the production of perfluorocarbon compositions with various physico-chemical and biological properties of PFOS, a physiologically acceptable and safe electrolyte solution, a reduced number of side reactions and an increase in application areas. For example, to enhance lipophilicity in a 4-component emulsion, a mixture of PFD and/or PFOB (lipophilic perfluorocarbons) is used, and a mixture of PFMCP and/or PFTBA (lipophobic perfluorocarbons) is added to enhance stability. To create radiopacity, PFOB (radiopaque perfluorocarbon) was added to the PFD/PFMCP mixture. By changing the ratio of perfluorocarbons, using their various physicochemical properties, certain emulsions with specified properties are created that are not similar to the "standard" – one- and two-component preparations. The advantage of low-concentrated multi-component emulsions: the residence time of perfluorocarbons in the body is reduced; the number of adverse reactions is reduced; the rheological properties of blood are improved: viscosity decreases, erythrocyte aggregation decreases, coronary vascular resistance decreases, dynamic oxygen capacity increases; the technology of obtaining emulsions is simplified: disintegration, sterilization, ultrafiltration, the volume of release increases; safety and effectiveness of application increases, areas of use expand.

Content

Introduction

1. Physicochemical properties of perfluorocarbon emulsions of the “Perftoran-plus” type
2. Analysis of perfluoroorganic compounds
 - 2.1. Determining emulsion identity
 - 2.2. Determining oxygen content in the emulsion
3. Surfactant analysis
 - 3.1. Determining the perfluorocarbon emulsifier Proxanol
 - 3.2. Determining the average particle size of the emulsion
 - 3.3. Determining emulsion safety
4. Biomedical report on perfluorocarbon emulsions of the “Perftoran-plus” type