

Д. А. Маркелов¹, О. В. Ницак¹, И. И. Геращенко²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АДсорбЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ сорбЕНТОВ

¹ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина;

² Институт химии поверхности НАН Украины, Киев, Украина

Проведено сравнительное изучение адсорбционной активности ряда медицинских сорбентов по отношению к физиологически активным веществам, отличающимся своей молекулярной массой. Показано, что силикс (полисорб МП) обладает наивысшей белоксорбирующей активностью среди изученных сорбентов. Угли, напротив, практически не сорбируют белок, но зато по адсорбции веществ с низкой и средней молекулярной массой значительно превосходят остальные препараты. Адсорбционная активность смекты в кислой среде по ряду позиций приближается к показателю углей. Близкие по химической природе силикс и энтеросгель проявляют похожие адсорбционные свойства.

Метод сорбционной детоксикации занял своё место среди прочих методов лечения. Если недавно понятие сорбент ассоциировалось лишь с активированным углем, то за сравнительно короткий срок фармацевтический рынок России и Украины пополнился такими отечественными энтеросорбентами как полифепан, энтеросгель, полисорб МП, силикс, атоксил и др. Прочные позиции на рынке имеет импортная смекта. Этим препаратам посвящено много публикаций, главным образом с результатами клинического применения [1 – 4].

Данные о физико-химических свойствах сорбентов, в частности об их адсорбционной активности *in vitro*, немногочисленны, причём сравнить их практически невозможно из-за разных условий проведения эксперимента. Как правило, адсорбцию проводят из воды, хотя с точки зрения биофармации более правильным было бы изучать адсорбцию в растворах, имитирующих физиологические среды. Известный полуколичественный тест с метиленовым синим, включенный в ГФ X для установления адсорбционной способности угля активированного и глины белой [5], не учитывает специфические адсорбционные свойства сорбентов различной химической природы.

Целью работы было сравнение адсорбционной активности разных медицинских сорбентов в одинаковых, приближенных к физиологическим, условиях с использованием одинаковых веществ-маркеров адсорбции.

В работе использованы медицинские сорбенты, зарегистрированные в Украине и России или находящиеся на завершающей стадии регистрации (табл. 1). По структурно-химическим свойствам эти препараты можно разделить на 4 группы: 1) угольные — уголь активированный (карболен), сферический угольный гемосорбент (СУГС), активированный угольный волокнистый материал “Днепр”; 2) синтетические на основе силоксановой связи — силикс, энтеросгель; 3) природные и полусинтетические алюмосиликаты — белая глина, цеолиты, смекта, к этой группе близок гидроксид алюминия; 4) природный органический полимер на основе лигнина — полифепан.

Измерение удельной поверхности сорбентов проводили методом низкотемпературной десорбции аргона. При этом препараты, содержащие значительное количество влаги (энтеросгель и полифепан), предварительно высушивали до постоянного веса, смекту отмывали от вспомогательных веществ и высушивали. Непосредственно перед измерениями все препараты прогревали при 120 °С в течение 1 ч. Измерения удельной поверхности выполнены кандидатом хим. наук Борисенко Н. В. (Институт химии поверхности НАН Украины), за что авторы выражают ему искреннюю благодарность.

В качестве маркеров адсорбции были взяты вещества разной молекулярной массы и ионогенности, имитирующие факторы интоксикации: мочевины, фенол, метиленовый синий, цианкобаламин, белок (желатин).

Среду желудка и 12-перстной кишки моделировали в первом приближении 0,9 % раствором NaCl, который доводили соответственно соляной кислотой до pH 2,0 или гидрокарбонатом натрия до pH 7,5.

Для проведения адсорбции к 2 сериям точных навесок сорбентов по 40 мг прибавляли по 5 мл раствора маркерного вещества с pH 2 для одной серии и pH 7,5 для другой, перемешивали на приборе для встряхивания пробирок. Перемешивание осуществляли достаточно интенсивно, не допуская однако пенообразования. Для надежного установления адсорбционного равновесия, а также исходя из времени пребывания сорбента в соответствующем отделе желудочно-кишечного тракта, было выбрано время перемешивания 1 ч. После этого смеси центрифугировали и в центрифуге измеряли остаточную (равновесную) концентрацию маркера спектрофотометрическим методом на приборе Specord-M40 (Германия). Для определения мочевины использовали реакцию с диацетилмонооксимом в присутствии ионов железа (III) и семикарбазида [6]; фенол определяли по реакции с гаксацианоферратом калия (III) и 4-аминоантипирином [7]; белок — с помощью биуретового реактива [8]. Для определения концентраций метиленового синего и цианкобаламина использовали прямую спектрофотометрию,

измеряя оптическую плотность в максимумах поглощения при $\lambda = 670$ нм и $\lambda = 548$ нм соответственно. Показатель адсорбции рассчитывали как отношение разности между исходным и остаточным количеством вещества в растворе к массе навески сорбента.

Испытание адсорбционной активности выполняли в два, а в отдельных случаях — в три этапа. На первом этапе сорбенты вводили в контакт с минимальной концентрацией маркерного вещества, сразу выявляя препараты, которые совсем не обладают адсорбционной активностью. Затем концентрацию вещества увеличивали в несколько раз. Полученные результаты представлены в табл. 2 и 3.

Из приведенных данных видно, что низкомолекулярное вещество мочевины (молек. масса = 60) практически не сорбируется алюмосиликатами, полифепаном и очень мало сорбируется углями, энтеросгелем и силиксом. Это можно объяснить неионогенностью молекулы мочевины, что не способствует адсорбции на заряженных поверхностях алюмосиликатов, и отсутствием в её структуре объёмных органических заместителей, которые бы содействовали адсорбции на гидрофобных центрах поверхности углей, энтеросгеля и полифепана. Препятствует также адсорбции мочевины её высокое сродство к воде, взаимодействие между которыми происходит через образование водородной связи. Полученные данные лишней раз свидетельствуют, что проблема извлечения мочевины из организма с помощью медицинских сорбентов остается далёкой от разрешения.

При pH 2 и 7,5 фенол (молек. масса = 94) находится в неионизированном состоянии, а бензольное ядро

придаёт ему выраженные гидрофобные свойства. Объединение этих факторов служит причиной высокого сродства фенола к гидрофобным угольным сорбентам, при этом большая удельная поверхность последних приводит к значительным величинам адсорбции. Другие группы препаратов сорбируют фенол приблизительно одинаково — от 40 до 50 % при начальной концентрации 0,1 мг/мл. При $C_0 = 1$ мг/мл наблюдается насыщение этих сорбентов, в то время как угли, извлекая практически весь фенол, ещё далеки от насыщения. Сравнение сорбционной способности относительно фенола близких по химической природе силикса и энтеросгеля показывает, что более активным является гидрофобный энтеросгель.

Метиленовый синий (молек. масса = 320) относится к основным красителям и в растворах находится в катионной форме, т.е. заряжен положительно. С другой стороны, ароматический фрагмент придаёт ему некоторую гидрофобность. Среди изученных препаратов незначительной сорбцией красителя резко выделяется гидроксид алюминия, поверхность которого при обоих значениях pH несёт положительный заряд, и, таким образом, отталкивает катионы метиленового синего. При исходной концентрации метиленового синего 1 мг/мл 3 препарата — СУГС, “Днепр” и смекта — поглощают весь маркер (и это ещё далеко не предел), в то время как другие сорбенты достигают насыщения. При сравнении адсорбции метиленового синего силиксом и энтеросгелем более активным оказался силикс, хотя оба препарата не могут конкурировать с углями.

Т а б л и ц а 1

Характеристика некоторых медицинских сорбентов

Препарат	Производитель (разработчик)	Внешний вид	Удельная поверхность, м ² /г
Уголь активированный (карбон)	ЗАО НПЦ “Борщаговский ХФЗ”, Киев, Украина	Чёрные таблетки	920
СУГС	Институт физической химии НАН Украины, Киев	Мелкие сферы диаметром 0,4 – 0,6 мм чёрного цвета	2800
Волокно “Днепр”	Институт проблем онкологии НАН Украины, Киев	Тканная структура саржевого и трикотажного переплетения, состоящая из активированных угольных волокон, чёрного цвета	2400
Силикс	ЗАО „Биофарма”, Киев, Украина *	Белый пушистый порошок	300
Энтеросгель	ЗАО “Экологоохранная фирма “Креома-Фарм”, Киев, Украина **	Влажная гелеобразная масса белого цвета, содержащая около 90 % воды	520 (сухой препарат)
Глина белая (каолин)	Фармакопейный препарат	Белый порошок	10
Гидроксид алюминия	Фармакопейный препарат	Белый порошок с желтоватым оттенком	0,12
Смекта (диоктаэдрический смектит)	Beaufour Ipsen, Франция	Белый порошок	31 (отмытая, сухая)
Цеолиты NaX, NaY	Национальный фармуниверситет, Харьков, Украина	Белый аморфный порошок с сероватым оттенком	7,7 (NaX) 16,4 (NaY)
Полифепан	ООО “Экосфера”, Великий Новгород, Россия	Мелкодисперсный влажный порошок коричневого цвета, без вкуса и запаха, слипается в гранулы	9 (сухой препарат)

* в Российской Федерации препарат под названием полисорб МП выпускает ЗАО “Полисорб”, г. Челябинск;

** в Российской Федерации производит ЗАО “Силма”, г. Данков, Липецкая обл.

Показатель адсорбции (мг/г) для разных исходных концентраций (C_0) маркерного вещества при pH 2

Сорбент	Мочевина		Фенол			Метиленовый синий			Цианокобаламин		Желатин		
	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,1\%$	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,1\%$	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,038\%$	$C_0 = 0,075\%$	$C_0 = 0,6\%$
Уголь активированный	0,5	0,6	2,5*	12,5*	79,8	2,5	10,5	**	2,1	10,9	0	4,5	0
СУГС	0	0,6	2,5*	12,5*	122*	2,5	12,5*	**	2,5*	12,4*	1,7	10,9	0
Волокно "Днепр"	0,1	1,4	2,5*	12,5*	125*	2,5	12,5*	**	2,5*	11,7	4,7	1	0
Силикс	0	0	1,1	3,9	48,6	2,3	12,4*	**	1,4	4,2	24,2	68,8	264
Энтеросгель	0	0,9	1,4	5,9	55,6	2,2	9	**	0,8	4,5	4,4	25,4	229
Глина белая	0	0	1,1	6,6	...	2,3	11,4	**	0	0	17,2	12,5	32,5
Гидроксид алюминия	0,1	0	1,2	6,2	...	0,9	3,4	**	0,1	0,7	0,1	0	0
Цеолит NaX	0	0	1,1	5,9	...	2,5	12,4*	**	0,1	0,9	...	40,9	57,5
Цеолит NaY	0	0	1,4	4,7	...	2,5	12,2	**	0	0	...	26	0
Смекта	0	0,9	1,2	5,5	...	2,5	12,5*	**	2	9,5	7,2	38,4	164
Полифепан	0,1	0,6	1,5	4,2	...	2,3	10		0,1	2	22,6	21,5	0

* Практически полное извлечение вещества из контактного раствора (такое же обозначение в табл. 3).

** Метиленовый синий выпадает в осадок

По сорбции среднемолекулярного маркера — цианокобаламина (молек. масса = 1355) — угольные сорбенты существенно превосходят остальные препараты. Значительная адсорбция цианокобаламина является основанием для осторожного использования углей

для энтеросорбции, поскольку их продолжительное применение может привести к дефициту этого витамина. Сравнение свойств силикса и энтеросгеля показало, что в кислой среде цианокобаламин лучше сорбируется силиксом, а в щелочной — энтеросгелем.

Показатель адсорбции (мг/г) для разных исходных концентраций (C_0) маркерного вещества при pH 7,5

Сорбент	Мочевина		Фенол			Метиленовый синий			Цианокобаламин		Желатин		
	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,1\%$	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,1\%$	$C_0 = 0,002\%$	$C_0 = 0,01\%$	$C_0 = 0,038\%$	$C_0 = 0,075\%$	$C_0 = 0,6\%$
Уголь активированный	0,2	0,4	2,5*	12,5*	124*	2,5*	12,3*	92,5	2,2	10,2	0	0	0
СУГС	0,1	2,6	2,5*	12,5*	125*	2,5*	12,5*	125*	2,4*	12,2	0	15,3	0
Волокно "Днепр"	0	1,6	2,5*	12,5*	125*	2,5*	12,5*	125*	2,5*	12,2	0	0	0
Силикс	0,4	1,5	1,1	0,8	0	2,4	11,5	36,3	0,1	0,7	30,8	68,2	276
Энтеросгель	0,6	2,1	1,2	7,3	9	2,4	9	26,2	0,9	4,4	2,3	32,5	245
Глина белая	0	0	1,2	6,3	...	2,5	11,4	11,4	0	0,5	15,4	35,3	16,3
Гидроксид алюминия	0,1	0	1,1	5,6	...	1,7	3,4	19,4	0,1	0,6	0	0	0
Цеолит NaX	0	0	1	5,6	...	2,5	12,3*	63,6	0,1	0,7	...	53,6	108
Цеолит NaY	0	0	1,1	5,6	...	2,1	12,3*	26,2	0	0,4	...	7,2	0
Смекта	0	0,4	1,1	5,7	...	2,5	12,5*	125*	0,1	1,2	6	40,2	113
Полифепан	0,1	0	1,4	5,6	...	2,5	10	28,9	0	1	15	22,6	32,5

Смекта обнаружила сильную зависимость адсорбции от рН. Подобно силиксу, смекта очень мало адсорбирует цианокобаламин в щелочной среде, а в кислой адсорбция приближается к показателю углей.

Белки относятся к высокомолекулярным амфотерным полиэлектролитам. Изоэлектрическая точка желатина (молек. масса = 350000) наблюдается при рН 4,8 – 5,0, то есть при рН 2 этот белок заряжен положительно, а при рН 7,5 — отрицательно, что и определяет его адсорбцию на заряженных поверхностях. В кислой среде некоторый вклад в адсорбцию вносит водородная связь. Адсорбция белков на неполярных поверхностях может происходить за счет гидрофобного взаимодействия с неполярными остатками таких аминокислот как аланин, валин, фенилаланин и др. Бесспорным лидером по сорбции белка оказался силикс (на втором месте — энтеросгель, на третьем — смекта). Учитывая, что основными патогенными факторами при многих заболеваниях являются токсины белковой природы, предпочтение при проведении энтеросорбции в данных случаях необходимо отдавать силиксу. Неплохо сорбируют белок при рН 7,5 цеолит NaX (электростатический механизм) и полифепан (за счет водородных связей и гидрофобного взаимодействия). Белок практически не сорбируется углями. Это поясняется тем, что белковые молекулы слишком велики для проникновения в микропоры угольных сорбентов, поэтому их огромная удельная поверхность остается недоступной для белка.

Общие выводы выполненной работы можно сформулировать следующим образом.

Разработана методика сравнительного изучения адсорбционной активности медицинских сорбентов, которая состоит в параллельном определении показателя адсорбции при возрастающих концентрациях маркерного вещества в условиях, приближенных к физиологическим.

Пористые угольные сорбенты (карболен, СУГС, волокно “Днепр”) проявляют значительную адсорбционную способность относительно малых и средних мо-

лекул и практически не сорбируют белок, что можно объяснить несоответствием размера белковых молекул размерам микропор сорбента.

Синтетические сорбенты на основе силоксановой связи (силикс, энтеросгель), природные алюмосиликаты, кроме смекты, и препарат на основе лигнина полифепан значительно уступают угольным сорбентам по сорбции низкомолекулярных соединений. По сорбции метиленового синего и цианокобаламина при рН 2 смекта приближается к угольным сорбентам.

Силикс по сорбции белка значительно превосходит остальные сорбенты.

Близкие по химической природе силикс и энтеросгель проявляют качественно одинаковый спектр адсорбционной активности с количественными расхождениями относительно отдельных веществ.

Результаты исследования могут представлять интерес как для фармацевтов, занимающихся стандартизацией медицинских сорбентов, так и для врачей, стремящихся к научно обоснованному назначению препаратов сорбционного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Чуйко (ред.), *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния*, Наукова думка, Киев (2003).
2. Н. А. Беляков (ред.), *Энтеросорбция*, Центр сорбционных технологий, Ленинград (1991).
3. *Энтеросгель, энтеросорбционные технологии в медицине*, Сборник работ научн.-практ. конф., Новосибирск-Москва (1999).
4. *Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці. Збірник праць першої науково-практ. конф.*, Київ (1997).
5. *Государственная Фармакопея СССР*, 10-е изд., Медицина, Москва (1968), сс. 141, 161.
6. В. В. Меньшиков (ред.), *Лабораторные методы исследования в клинике (Справочник)*, Медицина, Москва (1987), сс. 216 – 217.
7. И. М. Коренман, *Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений*, Химия, Москва (1975).
8. *Государственная Фармакопея СССР*, вып. 2, 11-е изд., Медицина, Москва (1989), сс. 30, 34.

Поступила 0205.06

A COMPARATIVE STUDY OF THE ADSORPTION ACTIVITY OF MEDICAL SORBENTS

D. A. Markelov¹, O. V. Nitsak¹, and I. I. Gerashchenko²

¹ National Medical University, Kiev, Ukraine;

² Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

A comparative study of the adsorption activity of some medical sorbents with respect to physiologically active substances with different molecular weights has been carried out. It is shown that Siliks (Polysorb MP) exhibits greater ability to adsorb proteins in comparison to other sorbents. In contrast, the charcoal-based sorbents do not adsorb proteins, but have a high affinity to low- and medium-molecular-weight substances. The adsorption activity of Smekta in acid media is close to the activity of charcoals. Due to similar chemical properties, the Siliks and Enterosgel preparations demonstrate analogous adsorption characteristics.