

АДСОРБЦИОННЫЕ И ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ ВИДОВ АКТИВИРОВАННЫХ УГЛЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ ТЕРМОХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А. В. ЛИШАЙ¹⁾, ЛИ МЭНВЕЙ¹⁾, Н. А. МЕЛЕХОВЕЦ²⁾, Н. Г. ЦЫГАНКОВА²⁾,
Т. А. САВИЦКАЯ¹⁾, Д. Д. ГРИНШПАН²⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Проведены исследования как физико-химических (адсорбционная способность; рН), так и фармацевтических (кислотность; щелочность; растворимость; содержание сульфидов; потеря в массе при высушивании; содержание золы, флуоресцирующих веществ и веществ, растворимых в 96 % спирте; наличие неорганических катионов (медь, свинец, цинк) и анионов (цианиды, хлориды, сульфаты)) свойств новых видов углей, полученных путем термохимического синтеза из целлюлозо- и лигнинсодержащего сырья. Дана оценка соответствия их характеристик требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь, а также государственных фармакопей других стран.

Ключевые слова: адсорбция; активированный уголь; феназон; метиленовый голубой; метиловый оранжевый; цианокобаламин; иод; фармацевтические свойства.

Образец цитирования:

Лишай АВ, Ли Мэнвей, Мелеховец НА, Цыганкова НГ, Савицкая ТА, Гриншпан ДД. Адсорбционные и фармакопейные характеристики новых видов активированных углей, полученных путем термохимического синтеза из различных видов растительного сырья. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2024;1:63–75.
EDN: WWMITS

For citation:

Lishai NV, Li Mengwei, Melekhovets NA, Tsyhankova NG, Savitskaya TA, Hrynshpan DD. Adsorptional and pharmacopoeial characteristics of new types of activated carbon obtained by thermochemical synthesis from various types of plant raw materials. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2024;1:63–75. Russian.
EDN: WWMITS

Авторы:

Анастасия Викторовна Лишай – старший преподаватель кафедры физической химии химического факультета.

Ли Мэнвей – аспирант кафедры физической химии химического факультета. Научный руководитель – Д. Д. Гриншпан.

Наталья Анатольевна Мелеховец – младший научный сотрудник лаборатории растворов целлюлозы и продуктов их переработки.

Надежда Георгиевна Цыганкова – ведущий научный сотрудник лаборатории растворов целлюлозы и продуктов их переработки.

Татьяна Александровна Савицкая – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры физической химии.

Дмитрий Давидович Гриншпан – доктор химических наук, профессор; заведующий лабораторией растворов целлюлозы и продуктов их переработки.

Authors:

Nastassia V. Lishai, senior lecturer at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.

nastassia.lishai@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5977-4022>

Li Mengwei, postgraduate student at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.

limengwei107@gmail.com

Natallia A. Melekhovets, junior researcher at the laboratory of cellulose solutions and products of their treatment.

melekhovets.na@gmail.com

Nadzeia G. Tsyhankova, leading researcher at the laboratory of cellulose solutions and products of their treatment.

ngtsyg@mail.ru

Tatsiana A. Savitskaya, doctor of science, full professor; professor at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.

savitskayaTA@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0003-4151-3614>

Dzmitry D. Hrynshpan, doctor of science (chemistry), full professor; head of the laboratory of cellulose solutions and products of their treatment.

grinshpan@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0003-4151-3614>

ADSORPTIONAL AND PHARMACOPOEIAL CHARACTERISTICS OF NEW TYPES OF ACTIVATED CARBON OBTAINED BY THERMOCHEMICAL SYNTHESIS FROM VARIOUS TYPES OF PLANT RAW MATERIALS

*N. V. LISHAI^a, LI MENGWEI^a, N. A. MELEKHOVETS^b, N. G. TSYHANKOVA^b,
T. A. SAVITSKAYA^a, D. D. HRYNSHPAN^b*

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

Corresponding author: N. V. Lishai (nastassia.lishai@gmail.com)

The studies were carried out on both physico-chemical (adsorption capacity; pH) and pharmaceutical (acidity alkalinity; solubility in acid; sulfide content; weight loss on drying; content of ash, fluorescent substances and substances soluble in 96 % alcohol; presence of cations (copper, lead, zinc) and anions (cyanides, chlorides, sulfates)) properties of new types of active carbons obtained by thermochemical synthesis of cellulose- and lignin-containing raw materials. An assessment of their compliance with the requirements of the state pharmacopoeias of the Republic of Belarus and other countries is given.

Keywords: adsorption; activated carbon; phenazone; methylene blue; methyl orange; cyanocobalamin; iodine; pharmaceutical properties.

Введение

Всемирная организация здравоохранения ежегодно в мире регистрирует более 2 млрд случаев заражения людей острыми кишечными инфекциями. Для эффективного лечения кишечных детоксикаций и их профилактики требуется разработка новых препаратов [1]. Сегодня для энтеросорбции, как одного из методов эфферентной терапии, в медицинской практике используют многочисленные углеродные сорбенты. Они поглощают в желудочно-кишечном тракте газы, органические токсины, соли тяжелых металлов и продукты метаболизма лекарств. Наиболее часто применяемыми препаратами этой группы являются активированные угли (АУ)¹. По анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации АУ относят к кишечным адсорбентам (А07ВА).

В медицине наиболее важными характеристиками АУ считаются величина удельной поверхности, рН и зольность. Эти характеристики определяются в первую очередь химическим составом углеродсодержащего предшественника, в качестве которого используются различные растительные материалы, отличающиеся по содержанию основных компонентов: целлюлозы, лигнина, гемицеллюлоз и др. При выборе прекурсора во внимание принимается также их доступность, стоимость и т. д.

Параметры качества АУ, которые необходимо определять при проведении фармакопейного анализа, представлены в государственных фармакопеях различных стран². Во всех фармакопеях указано, что качество АУ необходимо оценивать по их адсорбционной активности. Расходятся требования фармакопей различных стран только в выборе веществ-маркеров. Так, в государственных фармакопеях Республики Беларусь (ГФ РБ) и Российской Федерации, а также в Европейской фармакопее в качестве маркера используют феназон, в Международной фармакопее и фармакопеях США, Японии и Китая – сульфат стрихнина и метиленовый голубой (МГ).

¹АТC/DDD Index 2024 / WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology // Norwegian Institute of Public Health : website. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index (date of access: 10.10.2023).

²Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. Т. 2 / под ред. С. И. Марченко. Молодечно : Тип. «Победа», 2016. 1368 с. (Государственная фармакопея Республики Беларусь) ; Государственная фармакопея XV онлайн [Электронный ресурс] // Фармакопей.рф : сайт. URL: <http://pharmacopoeia.ru> (дата обращения: 01.11.2023) ; European pharmacopoeia. Vol. 1–2 / Council of Europe, Eur. Director. for the Qual. of Med. and Healthc. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2013. 3513 p. ; British pharmacopoeia – 2013, version 17.0 [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые дан. и прогр. (4 Гб). Norwich, 2012. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM) ; Japanese pharmacopoeia / Society of Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. Tokyo : Maruzen Co., 2016. 2629 p. ; Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 1–3 / Chin. Pharmacopoeia Comm. Beijing : People's Med. Publ. House, 2005. 274 p. ; International pharmacopoeia [Electronic resource] / World Health Organisation. 7th ed. 2022. URL: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#p/home> (date of access: 23.10.2023) ; The United States Pharmacopoeia (USP 38 – NF 33) / The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville : United States Pharmacopoeial, 2015. 5612 p.

Кроме того, во всех фармакопеях контроль качества АУ дополнительно осуществляется и по другим параметрам: кислотности и щелочности; растворимости в кислоте; содержанию сульфидов; потере в массе при высушивании; содержанию сульфатной золы, флуоресцирующих веществ и веществ, растворимых в 96 % спирте; наличию катионов (медь, свинец, цинк) и анионов (цианиды, хлориды, сульфаты).

Настоящее исследование проводится для определения адсорбционных и фармакопейных характеристик АУ, полученных из различных видов целлюлозо- и лигнинсодержащих материалов путем термохимического синтеза, заключающегося в активации растительного сырья ортофосфорной кислотой, с последующей термической обработкой. Данный способ, позволяющий получать мезопористый АУ с очень большой удельной поверхностью (1000–1500 м²/г), разработан в Научно-исследовательском институте физико-химических проблем БГУ [2]. В качестве сырья использовали гидролизный лигнин, отходы деревопереработки (кора, опилки), отходы первичной переработки льна (пакля) и целлюлозу, полученную из бамбука. Экспериментальные АУ сравнивали с самым массовым промышленно выпускаемым активированным углем марки ОУ-А (ОАО «Сорбент», Россия), получаемым из древесины березы методом парогазовой активации, а также с другими производимыми мировой фармацевтической промышленностью энтеросорбентами.

Материалы и методы исследования

Перечень исследованных АУ и сорбентов представлен в табл. 1, а основные характеристики веществ-маркеров – в табл. 2. С помощью нижеприведенных методик устанавливали адсорбционные и фармацевтические характеристики образцов сорбентов.

Определение адсорбционной активности АУ по феназону (в соответствии с требованиями ГФ РБ). Испытуемый образец массой 0,3 г помещали в коническую колбу (емкость 100 см³) со стеклянной притертой пробкой. Прибавляли 25,0 см³ свежеприготовленного раствора феназона, полученного растворением 0,5 г вещества в 50 см³ воды. Интенсивно встряхивали в течение 15 мин. Фильтровали, первые 5,0 см³ фильтрата отбрасывали. К 5,0 см³ фильтрата прибавляли 0,5 г бромата калия и 10 см³ 7,3 % раствора хлороводородной кислоты. Титровали 0,0167 моль/дм³ раствором бромата калия до исчезновения красного окрашивания, в качестве индикатора использовали 0,1 см³ раствора метилового красного. В конце титрования титровали медленно (1 капля в 15 с). Проводили контрольный опыт с применением 5,0 см³ раствора феназона.

Количество адсорбированного АУ феназона (Г) рассчитывали (в мг/г) по формуле

$$\Gamma = 9,43 \frac{(a - b)}{m},$$

где a – количество 0,0167 моль/дм³ раствора бромата калия, израсходованного на титрование в контрольном опыте, см³; b – количество 0,0167 моль/дм³ раствора бромата калия, израсходованного на титрование испытуемого образца, см³; m – масса навески испытуемого образца, г; 9,43 – титр 0,0167 моль/дм³ раствора бромата калия по феназону; АУ в количестве 100 г (в пересчете на сухое вещество) должен адсорбировать не менее 40 г феназона.

Адсорбционная активность АУ по иодному числу (на основании ГОСТ 6217-74³). Навеску АУ массой 0,2 г (точность взвешивания 0,0001 г) помещали в коническую колбу объемом 100 см³, добавляли 20 см³ 0,1 н. раствора иода в иодиде калия, приготовленного из фиксанала, выдерживали в течение 30 мин при температуре (298,0 ± 0,5) К и периодически встряхивали. Затем из колбы отбирали 5 см³ раствора и титровали 0,1 н. раствором тиосульфата натрия, приготовленного из фиксанала, в конце титрования добавляли 1–2 капли 0,5 мас. % раствора крахмала до исчезновения окраски раствора. Адсорбционную активность (в мг/г) по иоду рассчитывали следующим образом:

$$\Gamma = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 0,0127V_0}{5m} \cdot 10^3,$$

где V_1 – объем 0,1 н. раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование 5 см³ исходного раствора иода, см³; V_2 – объем 0,1 н. раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование 5 см³ раствора иода после контакта с АУ, см³; 0,0127 – масса иода, соответствующая 1 см³ 0,1 н. раствора тиосульфата натрия, г; m – масса АУ, г; V_0 – объем исходного раствора иода, см³.

³ГОСТ 6217-74. Уголь активный древесный дробленый. Технические условия. М. : Изд-во стандартов, 1974. 8 с.

Сорбенты и их характеристики

Table 1

Studied sorbents

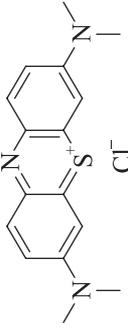
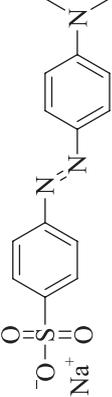
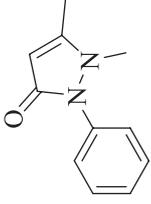
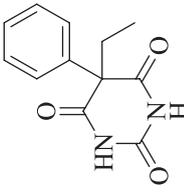
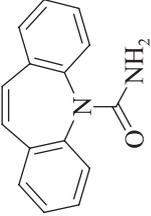
Образец	Условное обозначение	Производитель	Примечание
<i>Углерододержащие сорбенты</i>			
АУ из гидролизного лигнина	АУ-1	Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ, Беларусь	Используются лабораторные образцы в виде порошков
АУ из бамбуковой целлюлозы	АУ-2		
АУ из пакли льна	АУ-3		
АУ из опилок сосны	АУ-4		
Древесный уголь марки ОУ-А	АУ-5	ОАО «Сорбент», Россия	Изготавливается методом парогазовой активации из древесины березы
*Уголь активированный – УБФ	АУ-6	ОАО «Уралбиофарм», Россия (упаковано ОАО «Экзон», Беларусь)	Лекарственная форма – таблетки черного цвета. Основной компонент – уголь марки ОУ-А, вспомогательное вещество – крахмал
<i>Неуглерододержащие сорбенты</i>			
Полифам	Э-1	ОДО «Радмедтех», Беларусь	Содержит лигнин, являющийся продуктом гидролиза углеводных компонентов древесины. Темно-коричневый аморфный порошок без запаха и вкуса
Смекта	Э-2	<i>Beaufour Ipsen Industrie</i> , Франция	Содержит диосмектит. Порошок от серовато-белого до серовато-желтого цвета
Смектит Э	Э-3	ОАО «Экзон», Беларусь	Содержит диосмектит. Порошок от белого до светло-бежевого цвета
Смектика	Э-4	Иностранное унитарное предприятие «Мединтерпласт», Беларусь	Содержит диосмектит. Порошок от серовато-белого до серовато-желтого цвета
*Белый сорбент экстра	Э-5	ООО «Биогерра», Беларусь	Содержит целлюлозу микрокристаллическую и кремния диоксид (аэросил)
Энтеросгель	Э-6	ООО «ГНК Силма», Россия	Содержит полиметилсилоксана полигидрат. Однородная пастообразная масса от белого до почти белого цвета без запаха

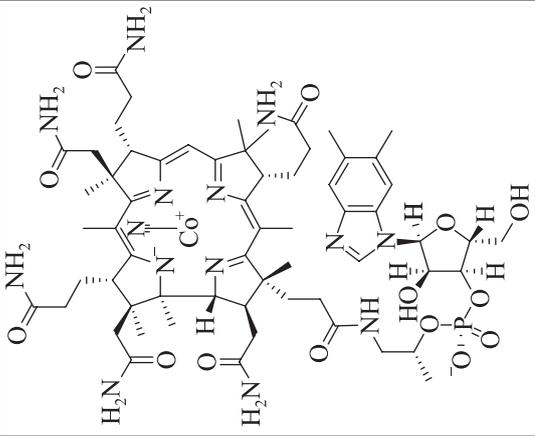
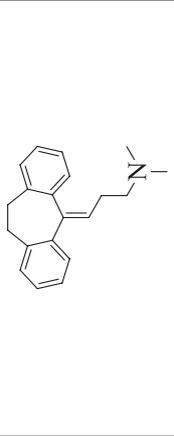
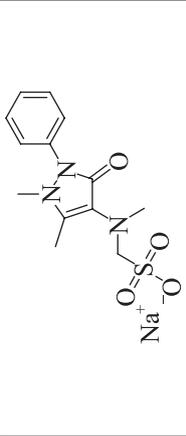
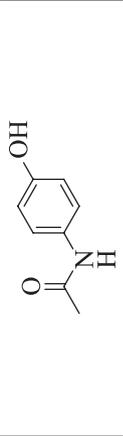
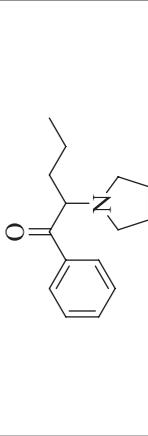
*Образцы были измельчены до порошкообразного состояния и подвергнуты сухому просеиванию.

Характеристика веществ-маркеров

Table 2

Characteristics of marker substances

Наименование по ИЮПАК (синонимы, торговые наименования)	Структурная формула	Молярная масса, г/моль	Линейные размеры, нм	$\omega_{\text{мр}}$, нм ²	$V_{\text{мр}}$, нм ³
3,7-Бис(диметиламино)фенотиазоний-5-хлорид (метиленовый голубой, метиленовый синий)		320	$\sim 1,4 \times 0,6 \times 0,2$	0,84	0,17
4-[[4(Диметиламино)фенил]азо]бензолсульфонат натрия (метиловый оранжевый, метилоранж)		327	$\sim 1,5 \times 0,5 \times 0,4$	0,75	0,30
1,2-Дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3H-пиразол-3-он (феназон, антипирин)		188	$\sim 0,9 \times 0,7 \times 0,2$	0,63	0,13
Иод	I—I	254	$\sim 0,5 \times 0,3 \times 0,3$	0,15	0,05
5-Этил-5-фенил-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-пиримидинтрион (фенобарбитал, люминал)		232	$\sim 0,9 \times 0,7 \times 0,6$	0,63	0,38
Бензо[b][1]бензезепин-11-карбоксамид (карбамазепин)		236	$\sim 0,9 \times 0,7 \times 0,3$	0,63	0,19

Наименование по ИЮПАК (синонимы, торговые наименования)	Структурная формула	Молярная масса, г/моль	Линейные размеры, нм	$\omega_{\text{МР}}, \text{нм}^2$	$K_{\text{МР}}, \text{нм}^3$
α -(5,6-Диметилбензимидазол-1-ил)кобамид цианид (цианокобаламин, витамин B ₁₂)		1355	~2,0 × 2,0 × 2,0	4,00	8,00
5-(3-Диметиламинопропилен)-10,11-дигидродибензоциклогептен (амитриптилин)		277	~1,1 × 0,8 × 0,8	0,88	0,70
Натриевая соль (2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1H-пиразол-4-ил)метиламино) метансульфоной кислоты (анальгин, метамизол натрия)		311	~1,2 × 0,6 × 0,5	0,72	0,36
N-(4-Гидроксифенил)ацетамид (парацетамол, ацетаминофен)		151	~0,9 × 0,5 × 0,2	0,45	0,09
1-Фенил-2-(пирролидин-1-ил)пентан-1-он (α -PVP, α -пирролидиновалерофенон)		231	~1,0 × 0,8 × 0,5	0,8	0,4

Адсорбционная активность АУ по отношению к метиловому оранжевому (МО) (на основании ГОСТ 4453-74⁴). Навеску исследованного образца массой 0,2 г (точность взвешивания 0,000 1 г) в течение 30 мин перемешивали с 25 см³ раствора МО концентрацией 0,15 г/л на орбитальном шейкере KS-130 basic (IKA, Германия) с интенсивностью 240 об/мин. Далее суспензии центрифугировали и готовили 50-кратное разведение центрифугата. Измеряли оптическую плотность исходного раствора и растворов, полученных при длине волны 500 нм в кювете толщиной 1 см, в качестве раствора сравнения использовали дистиллированную воду.

Адсорбционная активность АУ по отношению к цианокобаламину [3]. Исследуемый образец массой 0,1 г (точность взвешивания 0,000 2 г) помещали в коническую колбу (емкость 100 см³) с притертой пробкой, прибавляли 25 см³ раствора витамина В₁₂ концентрацией 100 мкг/см³, закрывали пробкой и оставляли на 24 ч, периодически встряхивали. Затем содержимое колбы центрифугировали в течение 10 мин при 7000 об/мин. Центрифугат объемом 10 см³ помещали в мерную колбу емкостью 50 см³, доводили объем раствора дистиллированной водой до метки и перемешивали. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 364 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали дистиллированную воду.

Адсорбционная активность сорбентов в отношении извлечения лекарственных препаратов (ЛП) (фенобарбитал, карбамазепин, амитриптилин, α -PVP, анальгин, парацетамол) из биоматериала (крови). При определении концентрации ЛП в биоматериале через хроматографические колонки в виде стеклянных трубок диаметром 2 см и длиной 20 см, заполненные на ¼ исследованным образцом, пропускали кровь в объеме 2 см³. Количество сорбированного вещества рассчитывали по разности концентраций в исходном и конечном растворах. Для количественного определения концентрации исследуемых веществ использовали газовый хроматограф с масс-селективным детектированием 7890B (Agilent Technologies, США); колонку капиллярную (30 м × 0,25 мм, $\Delta F = 0,25$ мкм (фаза HP-5MS UI)); термостат колонок (90 °С; 1,3 мин; 11 град/мин; 315 °С; 8,3 мин); газ-носитель (гелий, 1,5 мл/мин); инжектор Splitless (280 °С); температуру transfer line (300 °С). Задавали следующие условия детектирования: масс-селективный детектор 5977A (Agilent Technologies), тип «квадруполь»; интервал сканируемых масс 40–570 m/z; температуры детектора: MS source – 230 °С, MS quad – 150 °С; gain 1,0; при идентификации пиков веществ допускался временной интервал поиска ± 2 %.

Дополнительно, кроме адсорбционной способности, в соответствии с требованиями ГФ РБ для АУ оценивали следующие параметры.

Кислотность и щелочность. К 2,0 г испытуемого образца прибавили 40 см³ дистиллированной воды и кипятили в течение 5 мин, далее охладили, затем фильтровали. Первые 20 см³ фильтрата отбрасывали. К 10 см³ полученного фильтрата прибавляли 0,25 см³ раствора бромтимолового синего (3',3'-дибромтимолсульфоталеин) и 0,25 см³ раствора гидроксида натрия концентрацией 0,02 моль/дм³. При этом раствор должен приобрести синее окрашивание. Затем прибавляли не более 0,75 см³ раствора хлороводородной кислоты концентрацией 0,02 моль/дм³. В результате должно появиться желтое окрашивание.

Вещества, растворимые в кислоте. К 1,0 г испытуемого образца прибавляли 25 см³ раствора азотной кислоты концентрацией 1,98 моль/дм³ и кипятили в течение 5 мин. Горячий раствор фильтровали через стеклянный пористый фильтр, который промыли 10 см³ горячей дистиллированной воды. Объединенный фильтрат и промывные растворы выпаривали досуха на водяной бане, затем к остатку прибавляли 1 см³ концентрированной хлороводородной кислоты, выпаривали досуха. Остаток высушивали до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. По требованиям ГФ РБ масса остатка должна быть не более 0,03 г.

Окрашенные вещества, растворимые в щелочи. К 0,25 г испытуемого образца прибавляли 8,5 % раствор гидроксида натрия в количестве 10 см³ и затем кипятили в течение 1 мин. Охлаждали, фильтровали, фильтрат доводили водой до объема 10 см³. В соответствии с ГФ РБ окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски зеленовато-желтого эталона цветности (GY(зеленовато-желтый)₄).

Вещества, растворимые в 96 % спирте. К 2,0 г испытуемого образца прибавили 96 % этанол в количестве 50 см³ и кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин. Затем отфильтровали, охладили и довели 96 % этанолом до объема 50 см³. По требованиям ГФ РБ окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски желтого эталона цветности (Y(желтый)₆) или коричневатого-желтого эталона цветности (BY(коричневатого-желтый)₆). После этого 40 см³ фильтрата упарили и сушили до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. В соответствии с ГФ РБ масса остатка должна быть не более 0,008 г.

⁴ГОСТ 4453-74. Уголь активный осветляющий древесный порошкообразный. Технические условия. М. : Изд-во стандартов, 1993. 23 с.

Флуоресцирующие вещества. Испытуемый образец массой 10,0 г обрабатывали 100 см³ циклогексана в течение 2 ч в аппарате для периодической экстракции (аппарат Сокслета). Собрали жидкость и довели циклогексаном до объема 100 см³. Полученные растворы исследовали в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Интенсивность флуоресценции раствора не должна превышать интенсивность флуоресценции раствора хинина, который получали путем растворения $83 \cdot 10^{-5}$ г хинина в 1000 см³ раствора серной кислоты с концентрацией 0,005 моль/дм³.

Сульфиды. Испытуемый образец массой 1,0 г помещали в коническую колбу и прибавляли 5 см³ раствора 25 % хлороводородной кислоты и 20 см³ воды. Нагревали до кипения. По требованиям ГФ РБ образующиеся пары не должны окрашивать в коричневый цвет свинцово-ацетатную бумагу.

Испытания на содержание примесей металлов. Для проведения испытаний готовили следующий исходный раствор: 2,0 г испытуемого образца помещали в коническую колбу с притертым горлышком и прибавляли 50 см³ раствора 7,3 % хлороводородной кислоты. Полученный раствор осторожно кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, фильтровали, промывали фильтр раствором 7,3 % хлороводородной кислоты. Объединенный фильтрат и промывные растворы выпаривали досуха на водяной бане, остаток растворяли в растворе хлороводородной кислоты концентрацией 0,1 моль/дм³ и доводили этим же растворителем до объема 50 см³. Определение металлов проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии с использованием спектрометра Zeenit-700 (*Analytik Jena*, Германия).

Медь. Готовили растворы сравнения, содержащие $2 \cdot 10^{-5}$; $1 \cdot 10^{-5}$ и $0,2 \cdot 10^{-5}$ г/см³ меди, путем доведения соответственно 2; 1 и 0,2 см³ стандартного раствора меди ($20 \cdot 10^{-5}$ г/см³) раствором хлороводородной кислоты концентрацией 0,1 моль/дм³ до 20 см³. Для определения меди применяли лампу с полым катодом. Длина волны составила 325,0 нм. Генератором атомного пара являлось воздушно-ацетиленовое пламя.

Цинк. Для испытаний использовали раствор, приготовленный так же, как и раствор для испытаний на содержание меди. Дополнительно готовили (как описано выше для определения меди) растворы сравнения из стандартного раствора цинка ($20 \cdot 10^{-5}$ г/см³). Для определения цинка применяли лампу с полым катодом. Длина волны составила 214,0 нм. Генератором атомного пара являлось воздушно-ацетиленовое пламя.

Свинец. Для испытаний использовали раствор, приготовленный так же, как и раствор для испытаний на содержание меди. Дополнительно готовили (как описано выше для определения меди) растворы сравнения из стандартного раствора свинца. Для определения свинца применяли лампу с полым катодом. Длина волны составила 283,3 нм (217,0 нм в зависимости от прибора). Генератором атомного пара являлось воздушно-ацетиленовое пламя.

Потеря в массе при высушивании. Испытуемый образец массой 1,000 г сушили при температуре 120 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола. Испытуемый образец массой 1,0 г помещали в предварительно прокаленный тигель, смачивали 1 см³ концентрированной серной кислоты и осторожно, избегая сильного вспенивания, нагревали на пламени, песчаной бане или электрической плитке с закрытым нагревательным элементом и терморегулятором до обугливания. После охлаждения остаток смачивали 1 см³ концентрированной серной кислоты и осторожно нагревали до удаления паров серной кислоты. Затем тигель помещали в муфельную печь и прокаливали при температуре 550–650 °С до тех пор, пока остаток полностью не превратился в золу. При этом следует избегать появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждали в эксикаторе, взвешивали и рассчитывали процентное содержание остатка, которое по требованиям ГФ РБ должно быть не более 5,0 %.

В случае получения результата, превышающего допустимый предел, остаток вновь смачивали концентрированной серной кислотой, сжигали в течение 30 мин, прокаливали до постоянной массы или до тех пор, пока два последовательных результата взвешивания отличались не более чем на $5 \cdot 10^{-4}$ г.

Величина рН водной вытяжки образцов. Определение величины рН водной вытяжки образцов АУ проводили на универсальном иономере Thermo Orion (Германия). Навеску исследуемого образца массой 2,5 г (точность взвешивания 0,000 2 г) заливали деионизованной свободной от угольной кислоты водой в объеме 50 см³ и кипятили в течение 5 мин. Затем раствор охлаждали, фильтровали через бумажный фильтр «Синяя лента» и определяли рН фильтрата.

Результаты и их обсуждение

Установление величин гиббсовской адсорбции исследованными сорбентами различных маркеров позволило смоделировать их адсорбционную активность по отношению к токсическим веществам различной молекулярной массы – низко- и среднемолекулярным (200–500 Да) катионогенным (феназон, МГ) и неионогенным веществам, средняя молекулярная масса которых составляет 500–1500 Да (витамин В₁₂).

Результаты, представленные в табл. 3, показывают, что все полученные нами угли по величине адсорбции феназона соответствуют требованиям ГФ РБ (более 400 мг/г). Однако выяснилось, что промышленно выпускаемый АУ марки ОУ-А по этому параметру не всегда соответствует фармакопейным требованиям.

Таблица 3

Адсорбционная способность АУ по отношению к феназону и МГ

Table 3

Adsorption capacity of activated carbons for phenazone and methylene blue

Образец АУ	Объем пор, см ³ /г		Адсорбционная способность, мг/г	
	$V_{\text{мезо}}$	$V_{\text{микро}}$	Феназон	МГ
АУ-1	0,80	0,00	430	580
АУ-2	1,20	0,08	530	580
АУ-3	0,84	0,12	420	550
АУ-4	0,78	0,21	450	610
АУ-5	0,26	0,24	290	360

Примечание. Феназон – маркер адсорбционной способности согласно фармакопейной статье ГФ РБ (требуется больше 400 мг/г); МГ – маркер адсорбционной способности, регламентируемый ГОСТ 4453-74 (для угля марки ОУ-А (АУ-5) требуется не менее 210 мг/г).

На рис. 1 представлены данные по определению иодного числа (величина адсорбции иода), указывающего на количество иода в граммах, которое способно связаться с 100 г исследуемого вещества. Этот параметр косвенно характеризует количество микропор сорбента диаметром до 1,0 нм [4; 5].

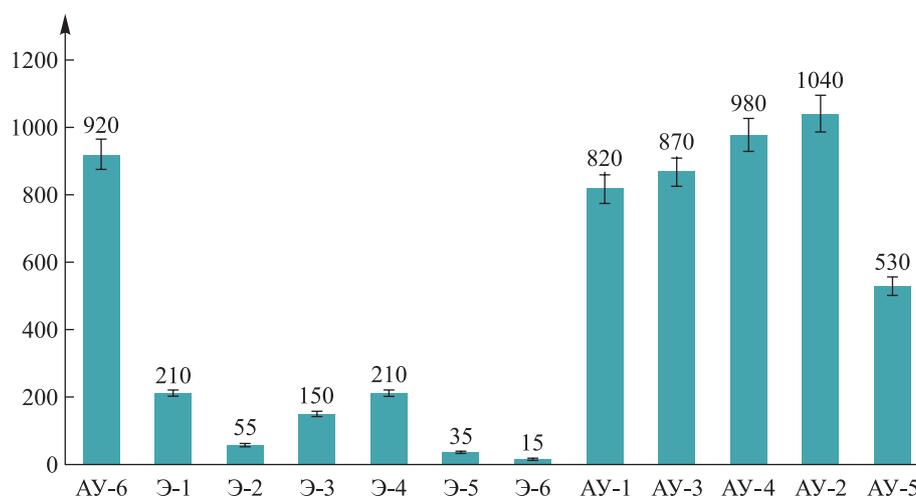


Рис. 1. Адсорбционная способность сорбентов по отношению к иоду, мг/г

Fig. 1. Adsorption capacity of sorbents for iodine, mg/g

Как следует из данных рис. 1, все экспериментальные образцы АУ, являясь преимущественно мезопористыми (см. табл. 3), также показали высокие значения адсорбции иода, что указывает на наличие в них наряду с мезопорами значительного количества микропор. Энтеросорбенты неуглеводного происхождения Э-1, Э-2, Э-5, Э-6 практически не проявили способность сорбировать маленькие молекулы иода (254 Да), что свидетельствует об отсутствии у них микропор, и этим можно объяснить их низкую терапевтическую эффективность. Только у ЛПП Э-3 и Э-4, в которых действующим веществом является смектит диоктаэдрический, можно констатировать наличие небольшого количества микропор.

Из данных, приведенных на рис. 2, следует, что экспериментальные образцы АУ имеют значительно более высокую адсорбционную способность по отношению к цианокобаламину, чем неугольные энтеросорбенты. При этом наибольшей активностью обладает АУ, полученный из целлюлозы бамбука (АУ-2). Сорбционная активность препарата «Полифам» (Э-1) по витамину В₁₂ оказалась в 6 раз меньше, чем сорбционная активность бамбукового АУ, что указывает на нецелесообразность использования этого препарата в процессах детоксикации для сорбции больших молекул токсинов. Другой

неуглеродный сорбент «Энтеросгель» (Э-6) сорбирует еще меньше молекул этого калибранта, что свидетельствует о его практической непригодности для выведения токсических веществ с большой молекулярной массой.

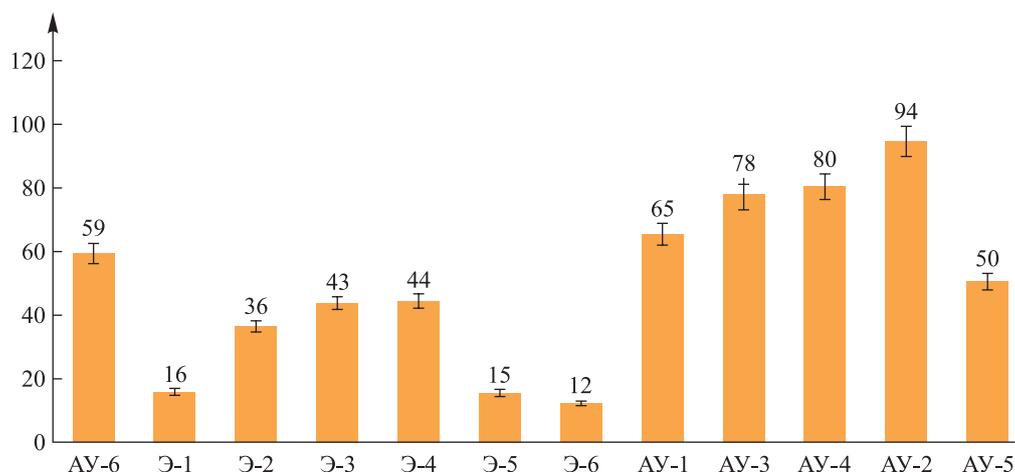


Рис. 2. Адсорбционная способность сорбентов по отношению к В₁₂, мг/г
Fig. 2. Adsorption capacity of sorbents in relation to B₁₂, mg/g

Исходя из совокупности всех исследованных характеристик сорбентов, наиболее перспективным представляется АУ, полученный из гидролизного лигнина. Такой АУ имеет наибольшую адсорбционную способность по отношению к МО. Данный маркер моделирует анионогенные токсины с высокой молекулярной массой (до 500 Да), которые адсорбируются в мезопорах сорбента, и может использоваться для определения адсорбционной способности АУ по ГОСТ 4453-74 наравне с МГ.

Полученные результаты представлены на рис. 3.

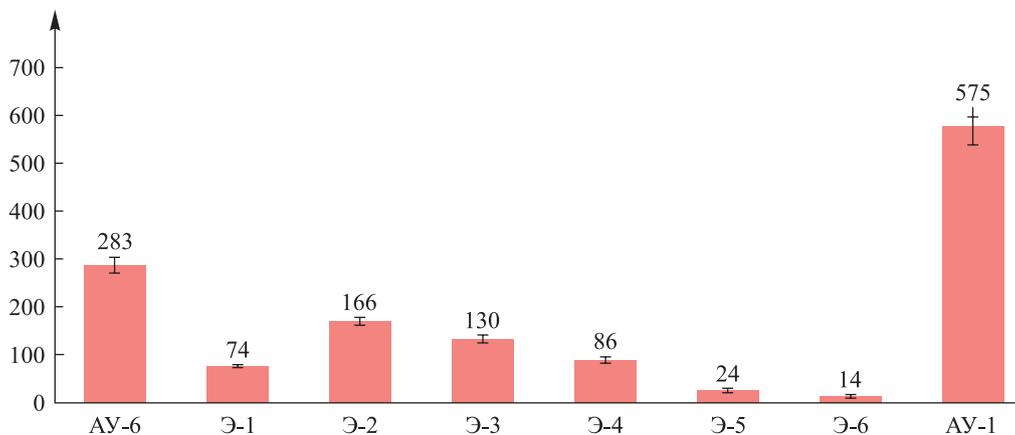


Рис. 3. Адсорбционная способность сорбентов по отношению к МО, мг/г
Fig. 3. Adsorption capacity of sorbents in relation to MO, mg/g

Другие исследованные неуглеродные сорбенты также имеют значительно меньшую поглощательную способность к токсинам с молекулярной массой до 500 Да, что предполагает их низкую терапевтическую активность при детоксикации организма.

Высокая реальная эффективность исследованных углеродных энтеросорбентов была подтверждена на примере извлечения ими таких фармацевтически активных ингредиентов, как фенобарбитал, карбамазепин, амитриптилин, α -РVP, анальгин, парацетамол, из реального биологического материала (крови) (табл. 4). Для сравнения приведены аналогичные данные по сорбции этих веществ неуглеродным сорбентом Э-1.

Все экспериментальные образцы АУ прошли испытания на соответствие требованиям ГФ РБ и по таким параметрам, как потеря в массе при высушивании, содержание сульфатной золы, содержание веществ, растворимых в кислоте и в 96 % спирте (рис. 4).

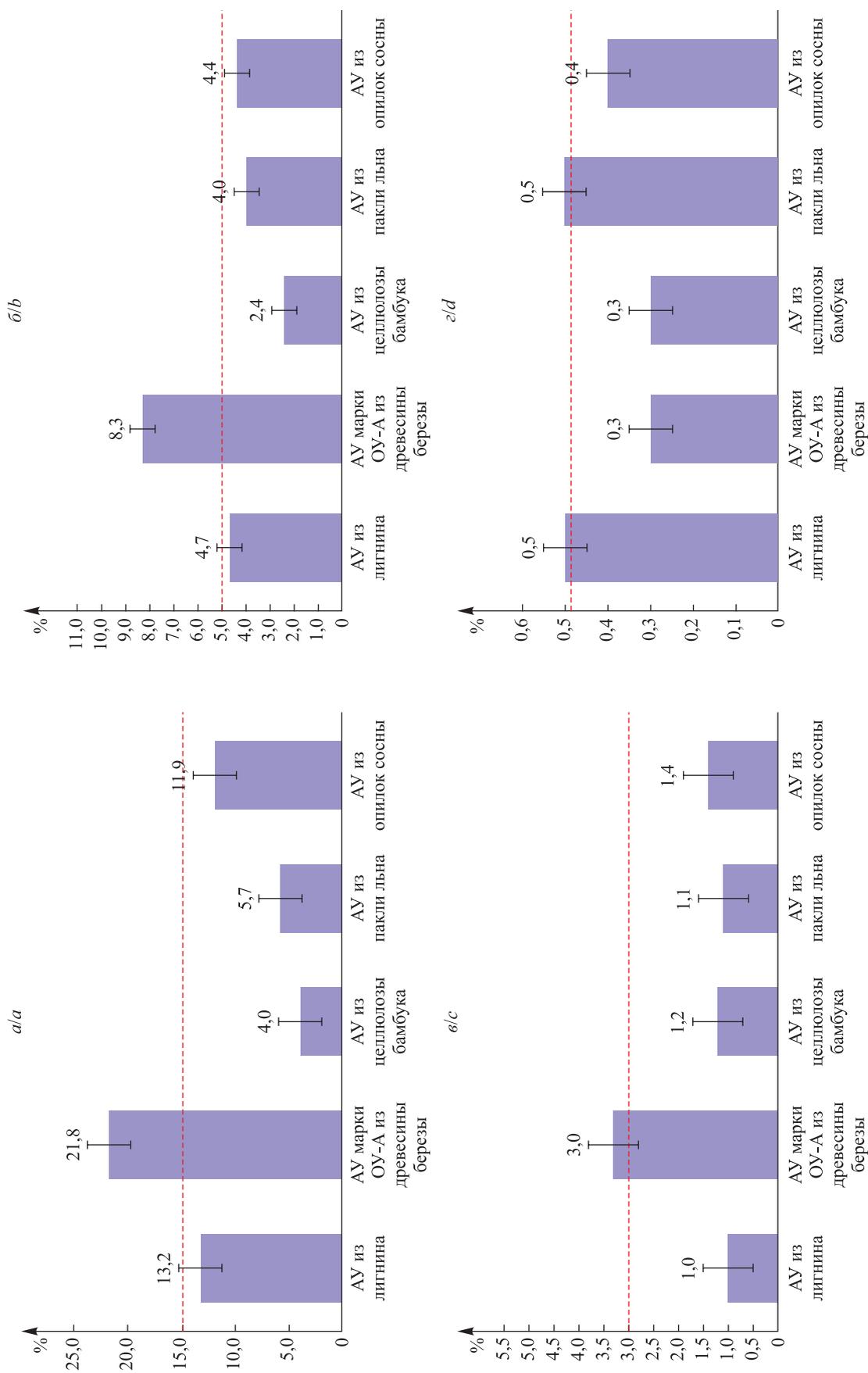


Рис. 4. Результаты испытаний АУ по следующим параметрам: потеря в массе при высушивании (а), содержание сульфатной золы (б), содержание веществ, растворимых в кислоте (в), содержание веществ, растворимых в 96 % спирте (г). Красная линия обозначает требования фармакопейной статьи ГФ РБ

Fig. 4. AC test results for loss in mass on drying (a), sulfated ash (b), substances soluble in acid (c), substances soluble in 96 % alcohol (d). The red line indicates the requirements of the pharmacopoeial article of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus

Таблица 4

Сорбционная активность АУ-1 и АУ-5, Э-1
по отношению к токсикантам, находящимся в крови

Table 4

Sorption activity of AU-1 and AU-5, E-1
for toxicants in the blood

Токсикант	Степень извлечения, %		
	АУ-1	АУ-5	Э-1
Фенобарбитал	99 ± 2	90 ± 2	35 ± 2
Карбамазепин	95 ± 2	83 ± 2	24 ± 2
Амитриптилин	92 ± 2	85 ± 2	27 ± 2
α-PVP	84 ± 2	73 ± 2	23 ± 2
Анальгин	95 ± 2	93 ± 2	43 ± 2
Парацетамол	90 ± 2	87 ± 2	37 ± 2

В соответствии с данными, представленными в табл. 5, все экспериментальные образцы АУ соответствуют требованиям ГФ РБ по показателю «кислотность и щелочность» (табл. 5). Этот показатель относят к критериям чистоты, поскольку кислотные и щелочные примеси могут влиять на рН желудка.

Таблица 5

Результаты испытания АУ по показателю «кислотность и щелочность»

Table 5

Activated carbon test results for acidity and alkalinity

Образец АУ	Требование		Величина рН водной вытяжки
	При добавлении 0,25 мл NaOH	При добавлении 0,75 мл HCl	
АУ-1	Синий раствор	Желтый раствор	6,29 ± 0,04
АУ-2			7,60 ± 0,04
АУ-3			8,10 ± 0,04
АУ-4			6,38 ± 0,07
АУ-5			7,10 ± 0,14

Экспериментальные образцы также полностью соответствовали требованиям фармакопейной статьи ГФ РБ по содержанию меди (не более 25 ppm), цинка (не более 25 ppm) и свинца (не более 10 ppm). Эти результаты являются очень важными, так как попадание металлов в организм может вызвать тяжелые токсические эффекты. Данный показатель имеет значение при приеме больших количеств энтеросорбентов.

Экспериментальные образцы выдерживают требования и по компонентам (окрашенные вещества, растворимые в щелочи; флуоресцирующие вещества; сульфиды), которые могут снизить терапевтическую активность препаратов.

Заключение

Установлено, что АУ, полученные из различных видов целлюлозно-лигнинового растительного сырья по технологии термохимического синтеза с использованием ортофосфорной кислоты, превосходят известные неуглеродные аналоги по адсорбционной способности в отношении таких маркеров, как феназон, иод, МГ и витамин В₁₂. Все синтезированные образцы АУ соответствуют требованиям фармакопейной статьи ГФ РБ «Уголь активированный». Сравнение адсорбционной активности экспериментальных сорбентов с активностью промышленно выпускаемых АУ и неугольных сорбентов свидетельствует об их значительно большей адсорбционной эффективности.

Адсорбционные и фармакопейные характеристики экспериментальных образцов АУ, полученных с помощью термохимического синтеза из сосновых опилок, льняной пакли, соломы злаковых, бамбуковой целлюлозы и гидролизного лигнина, позволяют предложить их для использования в составе лекарственных средств.

Библиографические ссылки

1. Sabahi A, Asadi F, Shadnia S, Rabiei R, Hosseini A. Minimum data set for a poisoning registry: a systematic review. *IJ Pharmaceutical Research*. 2021;20(2):473–485. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113869.14538.
2. Гриншпан ДД, Цыганкова НГ, Савицкая ТА, Мелеховец НА, Макаревич СЕ, Сонец ПН и др., авторы; учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», правообладатель. *Способ получения активированного мезопористого угля из лигнинсодержащего сырья*. Патент ЕА039799. 15 марта 2022 г.
3. Невар ТН. *Коллоидно-химические свойства суспензий активированных углей, модифицированных водорастворимыми полимерами* [диссертация]. Минск: Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ; 2007. 145 с.
4. Лузянина ЛС. *Технология получения мезопористого углеродного сорбента для применения в медицинских целях* [диссертация]. Омск: Институт проблем переработки углеводов СО РАН; 2018. 141 с.
5. Alaya MN, Hourieh MA, Youssef AM, El-Sejarah F. Adsorption properties of activated carbons prepared from olive stones by chemical and physical activation. *Adsorption Science and Technology*. 2000;18(1):27–42. DOI: 10.1260/0263617001493251.

References

1. Sabahi A, Asadi F, Shadnia S, Rabiei R, Hosseini A. Minimum data set for a poisoning registry: a systematic review. *IJ Pharmaceutical Research*. 2021;20(2):473–485. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113869.14538.
2. Grinshpan DD, Tsygankova NG, Savitskaya TA, Melekhovets NA, Makarevich SE, Sonets PN, et al., authors; Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, inventor. *Sposob polucheniya aktivirovannogo mezoporistogo uglya iz ligninsoderzhashchego syr'ya* [Method for producing activated mesoporous carbon from lignin-containing raw materials]. Patent EA039799. 2022 March 15. Russian.
3. Nevar TN. *Kolloidno-khimicheskie svoistva suspenzii aktivirovannykh uglei, modifitsirovannykh vodorastvorimymi polimerami* [Colloidal chemical properties of suspensions of activated carbons modified with water-soluble polymers] [dissertation]. Minsk: Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University; 2007. 145 p. Russian.
4. Luzyanina LS. *Tekhnologiya polucheniya mezoporistogo uglerodnogo sorbenta dlya primeneniya v meditsinskikh tselyakh* [Technology for producing mesoporous carbon sorbent for medical use] [dissertation]. Omsk: Institut problem pererabotki uglevodorodov SO RAN; 2018. 141 p. Russian.
5. Alaya MN, Hourieh MA, Youssef AM, El-Sejarah F. Adsorption properties of activated carbons prepared from olive stones by chemical and physical activation. *Adsorption Science and Technology*. 2000;18(1):27–42. DOI: 10.1260/0263617001493251.

Получена 29.12.2023 / исправлена 25.01.2024 / принята 25.01.2024.
Received 29.12.2023 / revised 25.01.2024 / accepted 25.01.2024.