

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННО-СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АКТИВНЫХ УГЛЕЙ СФЕРИЧЕСКОЙ ГРАНУЛЯЦИИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРОЦЕССАХ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ

В.О. Шабловский, А.В. Тучковская, В.А. Рухля, О.Г. Пап, О.В. Ивашина

НИИ физико-химических проблем БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение

К углеродным сорбентам (УГС), которые могут быть использованы для очистки крови, плазмы, лимфы, предъявляется ряд требований: наличие определенной пористой структуры углеродного скелета, сорбционно-активных центров различной природы, а также высоких прочностных характеристик. В частности, такие сорбенты должны обладать исключительной химической чистотой, их графитоподобная решетка не должна содержать примесных гетероциклов, иметь высокую гемосовместимость, которая обеспечивается тщательной деминерализацией и обеспыливанием гранул [1].

Помимо указанных требований, УГС должны:

- не вызывать отравления и не быть аллергеном;
- не травмировать живую ткань;
- не быть канцерогеном;
- не быть антигеном;
- не вызывать свертывание крови и гемолиза;
- не вызывать денатурации и разложения белков и ферментов;
- не нарушать электролитный баланс и не вызывать отклонений в метаболизме.

Для того, чтобы в процессе перфузии через массообменную колонку с УГС обеспечивался высокий клиренс множества фармакологически активных соединений, таких как барбитураты, нейросредства, анальгетики, сердечные гликозиды, антибиотики и сотни других токсинов с молекулярной массой от десятков до сотен дальтон, необходимо наличие в пористой структуре сорбентов достаточно большой доли мезо- и макропор. Учитывая специфику процесса гемокарбоперфузии, к сорбционно-структурным характеристикам ЕУС накладываются дополнительные требования (таблица 1) [2].

Таблица 1 – Требования к сорбционно-структурным характеристикам УГС

Прочность гемосорбента		не менее 80%	
Объем сорбционных пор		не менее 0,8 см ³ /г	
Зольность сорбента		не более 2%	
Клиренс к 60 минуте перфузии по веществам и метаболитам при скорости 130 мл/мин для массообменника объемом 450 мл			
По медуналу (10 мг%)	По креатину (10 мг%)	По мм 500–1500 а.е.м.	
не менее 100 мл/мин	не менее 120 мл/мин	не менее 80 мл/мин	
Воздействие на форменные элементы крови в условиях 10% гемодилюции или региональной декальцинации			
Снижение числа лейкоцитов	Снижение числа тромбоцитов	Прирост свободного гемоглобина	
не более 10%	не более 15%	не более 10% в плазме	

Методы исследования

В качестве исходного сырья для получения УГС были использованы макропористые ионообменные смолы на основе полистирол-дивинилбензольной матрицы (катионообменная - КУ-23, анионообменная – АН-221, анионообменная смола фирмы «Purolite» – аналог АН-221), с большим объемом и размером пор [3]. Для предотвращения уменьшения исходной

пористости ионитов при проведении термической и термохимической деструкции [4], производилась предварительная пропитка исходных материалов неорганическими полимерными связующими: щелочными – на основе силикатов и кислыми – на основе алюмофосфатов [5]. При карбонизации ионообменных смол указанные связи являются армирующими агентами, которые после окончания процесса термообработки легко отмываются из активированных углей.

Процесс карбонизации и активации проводился следующим образом: температурный режим – 20–120°C, скорость подъема – 2 град/час; температурный режим – 120–250°C скорость подъема – 4 град/час; температурный режим – 250–700°C, скорость подъема – 5 град/час; при 700°C образцы выдерживались 2 часа.

Элементный состав сорбентов I и II после их сушки был исследован на анализаторе Vario El III фирмы Elementar. Результаты элементного анализа сорбентов получены усреднением трех последовательных измерений для каждого образца с погрешностью, не превышающей $\pm 0,1\%$.

Адсорбционно-структурные характеристики определялись методом БЭТ, кривые потенциометрического титрования были получены согласно [6].

Инфракрасные спектры регистрировались ИК фурье-спектрометром NEXUS в диапазоне волновых чисел 4000–400 см^{-1} при спектральном разрешении 2 см^{-1} и усреднении 256 сканирований. Для нормализации эффектов рассеяния в ИК спектрах с помощью программного обеспечения ИК фурье-спектрометра OMNIC осуществлялась корректировка спектров по методу базовой линии.

Результаты и обсуждение

Выбор условий приготовления УГС влияет на формирование структуры углеродного скелета гемосорбента в целом и на образование в нем сорбционно-активных центров. Как правило, основа УГС – активированные угли, которые принадлежат к группе графитовых тел [7, 8]. И в объеме, и на поверхности основным элементом структуры УГС является обычно система конденсированных ароматических колец, в которых три валентных электрона углерода связаны с соседними атомами прочными полностью насыщенными σ -связями, а четвертый π -электрон практически полностью делокализован и может свободно перемещаться по системе сопряженных связей. Поверхностные атомы углерода в конденсированных ароматических кольцах находятся в ином, чем в объеме, электронном и энергетическом состоянии и способны вступать в реакции с различными элементами и веществами с образованием нефазовых поверхностных соединений – функциональных групп, поверхностных комплексов, включающих атомы кислорода, азота, серы, фосфора и т.п.

Как правило, получение активных углей протекает по следующей схеме.

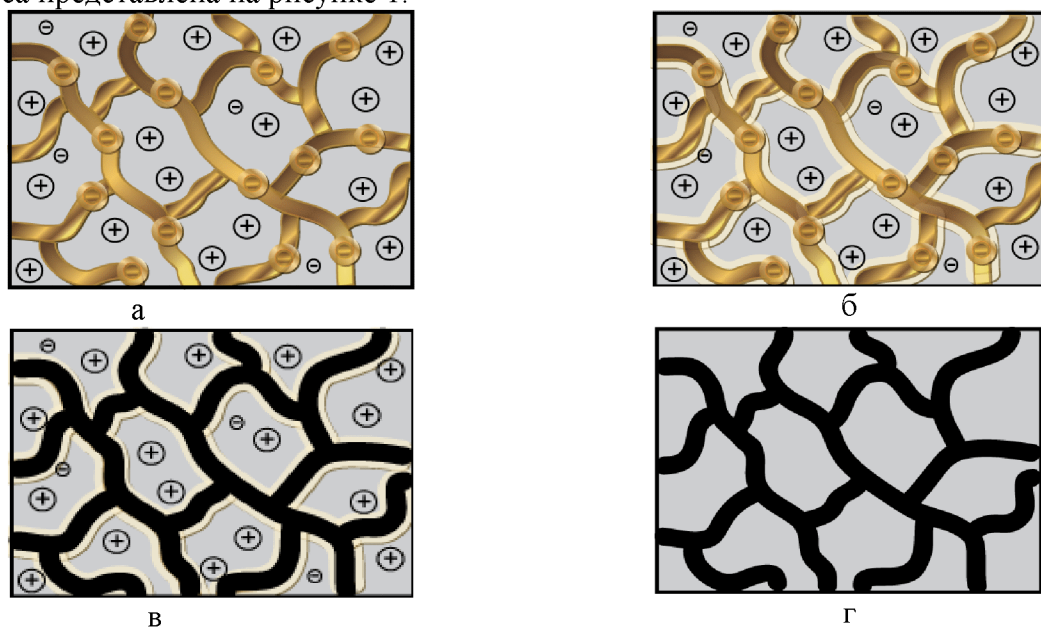
Первичной стадией получения активных углей является процесс карбонизации, сводящийся к термической обработке исходного углеродсодержащего сырья без доступа воздуха при температурах 400–600°C. Получаемый в результате карбонизации уголь-сырец не проявляет заметной сорбционной активности, поскольку его поры либо слабо развиты, либо блокированы высокомолекулярными продуктами пиролиза (смолами).

Получение высокопористых сорбционных материалов можно лишь путем дальнейшей обработки (активирования) угля-сырца. Как правило, активирование сводится к высокотемпературной обработке угля-сырца в атмосфере окисляющих газов, например, углекислого газа либо водяного пара через неподвижный или кипящий слой исходного материала при температуре 850–1000°C. При повышенной температуре углекислый газ и водяной пар обнаруживают окислительную активность и химически реагируют с углеродом, входящим в скелет угля-сырца или в состав смолистых продуктов пиролиза. На ранних этапах в качестве гемосорбентов использовались промышленно-выпускаемые активированные угли следующих марок: AP-3, СКТ-6А, ИГИ, получаемые на основе ископаемого сырья. Недостатками такого типа углей является сравнительно большая зольность, низкая механическая прочность, а также большой разброс по размерам среднего диаметра пор.

Новым этапом получения УГС явился метод синтеза на основе синтетических смол сферической грануляции: СУГС и СКН [8]. Используя различные марки смол, варьируя пористость исходного полимера и содержания в нем углерода, а также изменяя режимы карбонизации и активирования, авторам удалось получить довольно разнообразные по свойствам углеродные адсорбенты. Используя в качестве исходного сырья различные азотсодержащие полимерные смолы, этими авторами были получены углеродные сорбенты с содержанием от 2 до 6% химически связанного азота. Это привело к тому, что в структуре углей типа СКН появляются дополнительные анионообменные центры с рК равной 8–9, что открывает дополнительные перспективы для их использования с целью коррекции ионного состава крови.

Недостатком технологии получения гемосорбентов указанного типа является двухстадийность процесса, а также дефицитность и высокая стоимость исходного сырья.

В НИИ ФХП БГУ разработана одностадийная технология получения азотсодержащих УГС сферической грануляции. Для получения сорбентов в качестве сырья были выбраны товарные макропористые синтетические анионообменные смолы. Как известно, макропористые иониты имеют размер пор в исходном состоянии 20–100 нм. В отличие от гелевых пористые иониты отличаются большей степенью сшивки, относительно малой объемной набухаемостью, высокой проницаемостью полимерного каркаса к веществам, размер которых в гидратированном состоянии соответствует величине доминирующих пор (40–60 нм). Однако при термической и термохимической деструкции пористость резко снижается [4]. Для предотвращения «схлопывания» пор нами производилась предварительная пропитка исходных смол так называемыми неорганическими полимерными связками [5] – щелочными на основе силикатов и кислыми на основе алюмофосфата (АФС). Такие связки, жидкие при нормальных условиях, при термообработке полимеризуются. Таким образом, при карбонизации ионообменных смол связки являются армирующими агентами, препятствующими уменьшению исходной пористости ионитов. После окончания синтеза армирующие материалы легко отмываются из активированных углей. Схема процесса представлена на рисунке 1.



а – исходный материал; б – исходный материал с нанесенным армирующим слоем;
в – карбонизат с армирующим слоем; г – отмытый конечный продукт

Рисунок 1 – Схема процесса получения УГС

Согласно предложенной схеме были получены образцы, режимы получения которых и адсорбционная емкость по бензолу представлена в таблице 2.

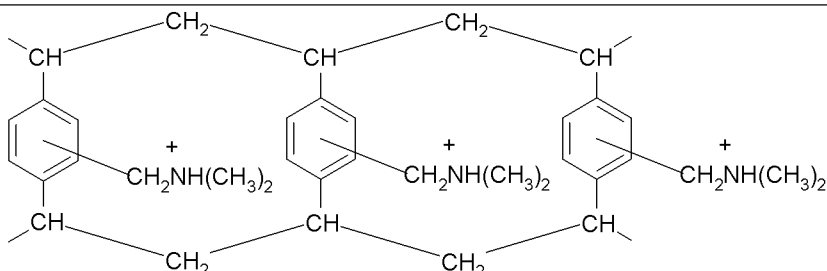
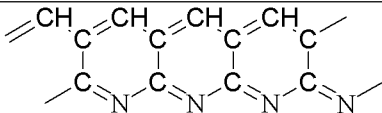
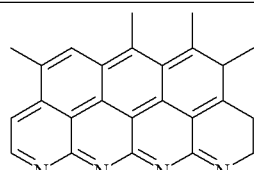
Таблица 2 – Режимы получения сорбентов

№ образца	Исходное сырье	Армирующая связка	Температура обжига, °С	Адсорбционная емкость по бензолу, см ³ /г
1	КУ-23	силикат	400	0,22
2	КУ-23	АФС	600	0,26
3	АН-221	силикат	500	0,45
4	АН-221	АФС	600	0,45
5	АН-221	АФС	650	0,55
6	«Purolite»	АФС	600	0,85
7	«Purolite»	АФС	650	0,90

Адсорбционно-структурные исследования показали, что все угли имеют развитую микро-, мезо-, и макропористую структуру. С увеличением температуры синтеза с 550°С до 650°С резко возрастает сорбционный объем пор по бензолу конечного продукта. Кроме того, все полученные образцы обладают развитой переходной пористостью со средним радиусом пор 30–40 нм.

По предложенной схеме одновременной карбонизации и активации исходного сырья в присутствии определенного катализатора осуществляется цепь химических превращений, в результате которых азот анионообменной смолы фиксируется в графито- подобных кристаллитах вместо нескольких атомов углерода (таблица 3).

Таблица 3 – Химический состав промежуточных продуктов получения УГС

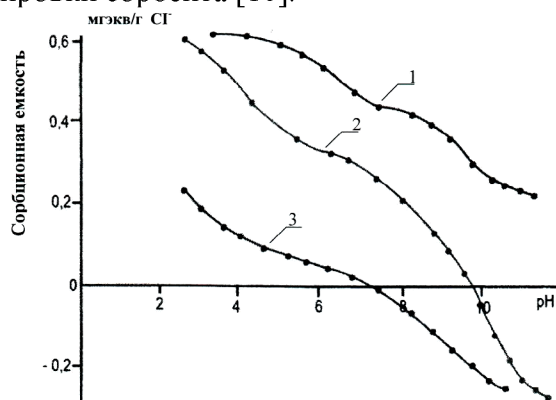
Температура, °С	Структура промежуточных продуктов
110–120	
400–450	
600–650	

Элементный анализ полученных образцов приведен в таблице 4.

Таблица 4 – Элементный состав (в %) углеродных гемосорбентов

Образец	Элемент			
	С	Н	Н	С
Образец 6	68,7	3,7	4,4	0,2
Образец 7	76,3	4,8	4,5	0,3

Как видно из таблицы, содержание атомов азота составляет около 4,5%. Известно, что активированные угли, содержащие химически связанный азот, имеют повышенную анионообменную емкость. Обычно такие угли получают путем высокотемпературного прокаливания классических углеродных адсорбентов в токе аммиака или других летучих азотсодержащих соединений. Азотсодержащий активированный уголь типа СКН получают путем карбонизации винилпиридиновых полимерных смол сферической грануляции с последующим активированием карбонизата в токе углекислого газа или водяного пара. При этом в углях такого типа содержание общего азота составляет 4–5%, как и в углях, получаемых по нашей технологии. На основании этих данных можно ожидать, что сорбционно-структурные характеристики таких гемосорбентов будут близки. В работах [9, 10] было отмечено, что в зависимости от условий приготовления образцов углей возможны два принципиально отличных состояния атомов азота в графитоподобной решетке: пиридиновое и пиррольное, вклад которых в основность не одинаков. На кривых потенциметрического титрования углей, полученных из винилпиридинового полимера, имеются точки перегиба, отвечающие за анионообменные центры с $pK=6-8$ и $pK=8-10$. При этом было высказано предположение, что сильноосновными центрами являются азатсодержащие группировки сорбента [10].



1 – полученный в НИИ ФХП БГУ; 2 – СКН; 3 – АР-3

Рисунок 3 – Кривые потенциметрического титрования ативных углей

На рисунке 3 представлены кривые потенциметрического титрования образца УГС, полученного при 650°C в сравнении с СКН, а также промышленно выпускаемым углем АР-3. Как видно из рисунка АР-3 практически не обладает анионообменной активностью в нейтральных и слабощелочных средах. У него обнаруживается только один сорбционноактивный центр с $pK=3-4$. Угли СКН и полученные по нашей технологии имеют также слабоосновные центры $pK=6-8$ и сильноосновные с $pK=8-9$. На основании полученных результатов можно ожидать, что полученные УГС вследствие своей полифункциональности будут проявлять сродство к более широкому спектру гидрофобных и гидрофильных метаболитов и токсинов, как катионной, так и анионной природы.

Для установления особенностей структуры сорбентов в объеме использован ИК метод отражения–поглощения, когда при использовании инфракрасного микроскопа ИК-излучение падает на поверхность сорбента, проходит через него, отражается от металлизированной подложки и вторично проходит через толщу образца. Для выяснения особенностей структуры на поверхности сорбентов использован метод диффузного отражения, когда при многократном отражении от поверхности дисперсных образцов взаимодействие сорбента с ИК-излучением осуществляется главным образом функциональными группами, находящимися на поверхности образца [11]. Согласно данным ИК-спектроскопических исследований было показано, что при одинаковом соотношении OH и $C=C$ групп в толще образца сорбенты имеют разное количество карбонильных групп $C=O$ в объеме и на поверхности, что экспериментально проявляется в изменении интенсивности и положении соответствующих колебательных полос поглощения.

Для оценки эффективности процедуры гемосорбции с применением полученных УГС был использован метод флуоресцентного зондирования, который обладает высокой чувствительностью при тестировании связывающей способности основных транспортных белков плазмы крови [12]. Сравнительная оценка экспериментальных данных при проведении стендовых опытов на различных модификациях углей с использованием плазмы крови больных с острым деструктивным панкреатитом и циррозом печени показала, что все образцы УГС в значительной мере удаляют белковые молекулы средней массы, а также молекулы билирубина. Кроме того, в этой работе показано, что УГС с широким спектром функциональных групп извлекает гидрофобные метаболиты как анионной, так и катионной природы. Такие сорбенты обладают высокими делигандизирующими свойствами. При этом они практически не влияют на содержание белка и альбумина, что делает их безопасными при проведении плазмосорбции.

Список литературы

1. Лопаткин, Н.А. Эфферентные методы в медицине / Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин. – М.: Медицина, 1989. – 351 с.
2. Лопухин, М. Гемосорбция / М. Лопухин, М.Н. Молоденков. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
3. Ионный обмен / Под ред. М.М. Сеньвина. – М.: Наука, 1981. – 271 с.
4. Тулупов, П.Е. Стойкость ионообменных материалов / П.Е. Тулупов. – М.: Химия, 1984. – 232 с.
5. Сычев, Н.М. Неорганические клеи / Н.М. Сычев. – Л.: Химия, 1986. – 152 с.
6. Тарковская, И.А. Окисленный уголь / И.А. Тарковская. – Киев: Навук. думка, 1981. – 197 с.
7. Кинле, Х. Активные угли и их промышленное применение / Х. Кинле, Э. Бадер. – Л.: Химия, 1984. – 215 с.
8. Николаев, В.Г. Гемосорбция на активированных углях / В.Г. Николаев, В.В. Стрелко. – Киев: Навук. думка, 1979. – 285 с.
9. В.В. Стрелко [и др.] // Адсорбция и адсорбенты. – 1983. – №11. – С. 76.
10. Картель, Н.Т. / Н.Т. Картель, Л.А. Клеменко // Укр. хим. ж. – 1985. – Т. 51, № 9. – С. 928.
11. М.В. Беляков [и др.] // ЖПС. – 2009. – Т. 76, № 5. – С. 692.
12. В.О. Шабловский [и др.] // Вестник БГУ. Сер. II. Химия, биология, география. – 2009. – № 3. – С. 7.

THE PRODUCTION AND SORPTIVE-STRUCTURAL FEATURES INVESTIGATION OF SPHERICAL GRANULATION ACTIVE CHARCOALS WHICH ARE INTENDED FOR USE INTO GEMOCARBOPERFUSION PROCEDURES

V.O. Shablovski, A.V. Tuchkovskaya, V.A. Rukhlia, O.G. Pap, O.V. Ivashina
Physico-Chemical Research Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus

The single-stage technique for production of spherical granulation carbon hemosorbents by thermodestruction of macroporous synthetic anion-exchange resins which are preliminary impregnated by inorganic polymer binders have been developed.

The sorptive-structural investigations shows, that these coals are characterized by extended micro-, meso- and macroporous structures. The content of nitrogen atoms is 4,5%. These produced hemosorbents are characterized by sorption activity in both acid and alkaline environments.

Elemental analysis and Fourier-transform IR spectroscopy methods have been used to study a structure of carbon hemosorbents which differ from one another in the way of synthesis. Analysis of IR spectra has show that, given the same proportions of OH and C=C groups within the thickness of a sample, the hemosorbents have amount of carbonyl groups C=O in bulk other then on a surface which was observed as a change in intensity and position of corresponding vibrational adsorbtion bands.